

CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №1, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Артериальная гипертензия у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения

Возрастные аспекты дозирования β -адреноблокаторов

Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов

Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения

Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности

«Таблетка в кармане»: за и против

Курация больных инфекционным эндокардитом

Риск деменции и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: возможности улучшения когнитивных функций

Лечение пациентов с коморбидной патологией

Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников

CONSIPIUM MEDICUM

2016 г., Том 18, №1

2016, VOL. 18, NO. 1

Главный редактор номера:член-корреспондент РАН, профессор И.Е. Чазова
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD**Главный редактор журнала:** БА. ФилимоновЖурнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.Информация для авторов на сайте www.hmp.ru.Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или
частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2016 г.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического
издания допускается без размещения знака информационной
продукции.**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»****Адрес:** 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А**Телефон/факс:**
+7 (499) 500-38-83**E-mail:** or@hmp.ru**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский

объединённая
редакция**ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»****Адрес:** 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19**Почтовый адрес:** 127055, Москва, а/я 37**Телефон/факс:** +7 (495) 926-29-83**E-mail:** media@con-med.ru**Электронная версия:** www.con-med.ru**Директор:** Т.Л. Скоробогатtatiana@con-med.ru**Менеджер по работе с ключевыми
клиентами:** Н.А. Зуеваnelly@con-med.ru**Директор по рекламе:** Н.М. Сурова**Менеджеры по рекламе:** Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:**Телефон:** +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)**E-mail:** subscribe@con-med.ru

MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**EDITORIAL BOARD****Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Boris R. Gelfand,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaja, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yuri F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва).
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор,
д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А. профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

НОВОСТИ

Новая эра в антикоагулянтной терапии для Центральной и Восточной Европы: теперь Прадакса® является единственным НОАК, имеющим специфический препарат обратного действия Праксбайнд®	8
--	---

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Рациональный выбор комбинированной антигипертензивной терапии Т.Е.Морозова, С.В.Гонтаренко	10
--	----

Риск развития артериальной гипертензии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения И.Е.Чазова, Е.В.Ощепкова, М.Ю.Кириллова, М.Б.Стенина	16
--	----

Возрастные аспекты дозирования β-адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии на примере применения бисопролола М.П.Савенков, С.Н.Иванов, Л.Н.Штандель, А.М.Савенкова, З.В.Постникова	21
--	----

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов Д.И.Трухан, Ю.М.Поздняков	25
--	----

Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, М.В.Ложкина, В.В.Евдокимов, Г.В.Воронина	32
---	----

Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения Ю.А.Карпов	38
--	----

«Таблетка в кармане»: за и против А.В.Сыров	45
---	----

Может ли назначение оригинального лекарственного средства повысить приверженность пациентов лечению? Н.Ю.Григорьева, А.Н.Кузнецов, М.В.Майорова, Н.А.Яркова	50
---	----

Особенности применения кандесартана в клинической практике А.Г.Евдокимова, М.В.Ложкина, Е.В.Коваленко	54
---	----

Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе Б.С.Белов, Г.М.Тарасова	60
--	----

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, риск деменции и возможности улучшения когнитивных функций: уникальные особенности периндоприла О.Д.Остроумова, Н.Ю.Галеева, О.В.Бондарец, Т.Ф.Гусева, И.И.Копченев	67
--	----

Возможность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (фозиноприла) у пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией Н.А.Кароли, А.П.Ребров	73
--	----

Опыт применения ивабрадина у пациентов с коморбидной патологией И.В.Кочеткова, Т.М.Черных	80
---	----

Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события А.Ю.Литвин, О.О.Михайлова, Е.М.Елфимова, И.Е.Чазова	83
--	----

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: патогенез и генетические аспекты М.Ю.Юкина, Н.Ф.Нуралиева, Д.Г.Бельцевич, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова	88
--	----

Contents

NEWS

- There is a new era for anticoagulant therapy in Central and Eastern Europe. Today, Pradaxa® is the single new oral anticoagulant to have a specific reversal agent Praxbind®** 8
-

ARTERIAL HYPERTENSION

- Rational choice of combination antihypertensive therapy**
T.E.Morozova, S.V.Gontarenko 10
-
- Risk of hypertension development in patients with oncological diseases under anticancer treatment**
I.E.Chazova, E.V.Oshchepkova, M.Yu.Kirillova, M.B.Stenina 16
-
- Age aspects of β -adrenergic blocking agents dosing in arterial hypertension treatment using Bisoprolol application as an example**
M.P.Savenkov, S.N.Ivanov, L.N.Shtandel, A.M.Savenkova, Z.V.Postnikova 21
-

ISSUES FOR THERAPY

- Actual aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. Pros and cons fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs**
D.I.Trukhan, Yu.M.Pozdnyakov 25
-
- Characteristics of diuretic therapy in chronic heart failure**
A.G.Evdokimova, E.V.Kovalenko, M.V.Lozhkina, V.V.Evdokimov, G.V.Voronina 32
-
- Chronic ischemic heart disease: treatment news**
Yu.A.Karpov 38
-
- "Pill in the pocket": the pros and cons**
A.V.Syrov 45
-
- Can the generic drugs application increase the treatment compliance in patients?**
N.Yu.Grigoreva, A.N.Kuznetsov, M.V.Maiorova, N.A.Yarkova 50
-
- Key features of candesartan application in clinical practice**
A.G.Evdokimova, M.V.Lozhkina, E.V.Kovalenko 54
-
- Management of patients with infectious endocarditis at the present stage**
B.S.Belov, G.M.Tarasova 60
-

HEART-RELATED PROBLEMS

- Angiotensin-converting enzyme inhibitors – the risk of dementia and possibilities of improving cognitive functions: the unique characteristics of perindopril**
O.D.Ostroumova, N.Yu.Galeeva, O.V.Bondarets, T.F.Guseva, I.I.Kopchenov 67
-
- The possibility of the angiotensin-converting enzyme (fosinopril) application in patients with comorbid cardiorespiratory diseases**
N.A.Karoli, A.P.Rebrov 73
-
- Experience of ivabradine application in patients with comorbid pathology**
I.V.Kochetkova, T.M.Chernykh 80
-
- Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular events**
A.Yu.Litvin, O.O.Mikhailova, E.M.Elifimova, I.E.Chazova 83
-
- Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: the pathogenesis and genetic aspects**
M.Yu.Yukina, N.F.Nuralieva, D.G.Beltsevich, E.A.Troshina, N.M.Platonova 88
-

Пресс-релиз

Новая эра в антикоагулянтной терапии для Центральной и Восточной Европы: теперь Прадакса® является единственным НОАК, имеющим специфический препарат обратного действия Праксбайнд®

Press release

There is a new era for anticoagulant therapy in Central and Eastern Europe. Today, Pradaxa® is the single new oral anticoagulant to have a specific reversal agent Praxbind®

Вена, 21 января 2016 г. После регистрации препарата Праксбайнд® (идаруцизумаб*) рядом регулирующих органов в мире у врачей и пациентов в Европе, в том числе в странах Центральной и Восточной Европы, в антикоагулянтной терапии начался следующий этап.

Праксбайнд® был одобрен в Европейском Союзе и США для взрослых пациентов, получающих лечение препаратом Прадакса® (дабигатрана этексилат), при необходимости быстрой отмены антикоагулирующего действия этого препарата перед проведением неотложных процедур или в случае угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения [1, 2]. В настоящее время Праксбайнд® стал доступен на рынках Центральной и Восточной Европы. Это делает Праксбайнд® первым специфическим препаратом нейтрализующего действия для новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), не относящихся к антагонистам витамина К, которые должны быть зарегистрированы в ЕС [1, 2]. С этого времени впервые пациентам можно назначать НОАК, имея возможность отменить его действие в течение нескольких минут [3, 4].

Это событие является важной вехой в антикоагулянтной терапии. 21–22 января в Вене состоялась научная конференция Академии антикоагуляции, посвященная выводу препарата Праксбайнд® на рынки Центральной и Восточной Европы. Ведущие эксперты из Германии, Швейцарии, России, Польши, Австрии и Канады сосредоточились на обсуждении существующего опыта из реальной клинической практики лечения пациентов с использованием дабигатрана и других НОАК. Кроме того, были затронуты роль специфического препарата нейтрализующего действия для препарата Прадакса® в повышении его безопасности у пациентов и изменение в связи с этим парадигмы лечения.

Конференция, прошедшая под названием «Закрываю круг в антикоагуляции – начало новой эры», собрала 350 экспертов национального, регионального и местного уровня из 18 стран Центральной и Восточной Европы, включая Россию, а также из Израиля. Событие привлекло и объединило коллег – специалистов в области антикоагулянтной терапии, в частности кардиологов, неврологов, терапевтов, гематологов, сосудистых хирургов и реаниматологов.

Один из основных докладчиков на конференции, профессор Джон Эйкельбум (John Eikelboom) из Университета

Макмастера (Канада), сказал: «Одобрение препарата Праксбайнд® и наличие специфического препарата обратного действия для НОАК радикально меняет ситуацию в антикоагулянтной терапии. До настоящего времени отсутствие таких специфических препаратов для НОАК вызывало обеспокоенность в связи с отсутствием возможности быстро и эффективно отменить антикоагулирующее действие этих препаратов в тех редких случаях, когда это необходимо. Для врачей, планирующих проведение срочных оперативных вмешательств у пациента, получающего препарат Прадакса®, или имеющих дело с кровотечением, очень важно сосредоточить свое внимание на тех вопросах, где можно обеспечить эффект. Это достигается с помощью препарата Праксбайнд®. Восстановив нормальный гемостаз и отменив действие Прадаксы, врачи могут сосредоточиться на оказании помощи пациенту, не заботясь о том, что противосвертывающее средство может привести к чрезмерному кровотечению».

Препарат Праксбайнд® является высокоспецифическим препаратом обратного действия с благоприятным профилем безопасности [3–6]. Он специфически связывается только с молекулами дабигатрана, нейтрализуя антикоагулирующее действие без вмешательства в каскад коагуляции [7, 8]. Праксбайнд® предназначен для немедленной отмены действия препарата Прадакса®, чтобы врачи могли сосредоточить свое внимание на жизненно важных аспектах оказания помощи пациентам в неотложных ситуациях [8]. Регистрация идаруцизумаба основана на данных по здоровым добровольцам, а также на результатах промежуточного анализа данных клинического исследования RE-VERSE ADTM [3–6]. В исследованиях применение препарата Праксбайнд® в дозе 5 г обеспечивало немедленную, полную и устойчивую отмену действия препарата Прадакса® [3–6].

Компания «Берингер Ингельхайм»

«Берингер Ингельхайм» – семейная фармацевтическая компания, основанная в 1885 г. в городе Ингельхайм (Германия), где до сих пор расположена штаб-квартира компа-

*Идаруцизумаб является исследуемым препаратом, не зарегистрированным для клинического применения в России. Необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности.

нии. На сегодняшний день у компании 146 филиалов в разных странах и более чем 47 700 сотрудников.

В настоящий момент «Берингер Ингельхайм» – одна из 20 лидирующих мировых фармацевтических компаний.

Философия компании остается неизменной с момента ее основания и может быть сформулирована в одной фразе: «К созданию ценностей через инновации». Таким образом, приоритеты, которыми компания руководствуется в своей деятельности, – это создание и производство инновационных лекарственных препаратов для людей и животных.

Отличительные черты лекарств, создаваемых компанией, – их безопасность и высокая эффективность.

Ключевой элемент корпоративной культуры компании «Берингер Ингельхайм» – приверженность идее социальной ответственности бизнеса. Участие в широком спектре социальных проектов во всем мире, реальная поддержка социально незащищенных групп населения – работа, которая ведется компанией на постоянной основе. В понятие социальной ответственности компания включает и такие аспекты, как забота о собственных сотрудниках и их семьях, а также создание равных возможностей для всех сотрудников глобальной компании.

Объем продаж компании в 2014 г. составил 13,3 млрд евро, 19,9% чистой выручки были реинвестированы в исследования и разработку новых лекарственных средств

(R&D) – стратегическое направление деятельности компании.

Дополнительную информацию о компании можно посмотреть на сайте <http://www.boehringer-ingelheim.com/>

Литература/References

1. Boehringer Ingelheim data on file.
2. PRAXBINDR EMA Prescribing Information, 2015.
3. Pollack CV et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. NEJM 2015; 373: 511–20.
4. Glund S et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. Lancet 2015; 386: 680–90.
5. Glund S et al. Idarucizumab, a Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Elderly and Renally Impaired Subjects. Oral presentation on 8 December 2014 at The 56th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition, San Francisco, USA. Blood 2014; 124: Abstract 344.
6. Glund S et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. Thromb Haemost 2015; 113: 943–51.
7. Schiele F et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood 2013; 121: 3554–62.
8. Pollack CV et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. Thromb Haemost 2015; 114: 198–205.

Рациональный выбор комбинированной антигипертензивной терапии

Т.Е.Морозова[✉], С.В.Гонтаренко

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В обзоре представлены данные, касающиеся оптимизации фармакотерапии артериальной гипертонии с целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений фиксированными комбинациями антигипертензивных лекарственных средств на основе применения фиксированной комбинации периндоприла и индапамида.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертония, фармакотерапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, периндоприл, индапамид, комбинированная терапия, фиксированные комбинации.

[✉]temorozova@gmail.com

Для цитирования: Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В. Рациональный выбор комбинированной антигипертензивной терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 10–15.

Rational choice of combination antihypertensive therapy

T.E.Morozova[✉], S.V.Gontarenko

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The review presents data concerning the optimization of pharmacotherapy of hypertension to reduce the risk of cardiovascular diseases and their complications fixed combinations of antihypertensive drugs, on the basis of application perindopril and indapamide.

Key words: cardiovascular disease, cardiovascular risk, arterial hypertension, pharmacotherapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, perindopril, indapamide combination therapy, fixed combination.

[✉]temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E., Gontarenko S.V. Rational choice of combination antihypertensive therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 10–15.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) на протяжении многих лет продолжает оставаться ведущим фактором риска развития многих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных болезней (ЦВБ), которые в официальной статистике представлены как заболевания системы кровообращения и являются ведущими причинами смертности населения в России. Именно на их долю приходится более 55% смертей среди умерших от всех причин [1].

Эти данные придают особую значимость вопросам оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности. В связи с этим актуальной проблемой для практического врача остаются поиск индивидуального подхода к ведению больных АГ и дифференцированный выбор лекарственных средств (ЛС).

Место комбинированной терапии

Главная, долгосрочная цель лечения пациентов с АГ, как сформулировано в европейских и российских клинических рекомендациях последних лет по диагностике и лечению АГ, состоит в максимальном снижении риска развития осложнения АГ: фатальных и нефатальных ССЗ, ЦВБ и хронических болезней почек [1–4]. Достичь этого возможно только при сочетании ряда условий, а именно:

- снижении артериального давления (АД) до целевых уровней;
- коррекции модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.);
- органопротекции (предупреждение/замедление темпов прогрессирования и/или уменьшение выраженности поражения органов-мишеней – ПОМ);
- рациональном и эффективном лечении имеющих ССЗ, ЦВБ и почечных заболеваний.

В соответствии с этими же международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ в последнее время наблюдается тенденция к повышению значимости и частоты применения комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) для достижения целевого уровня АД. Это основывается на большой доказательной базе. Результаты крупномасштабных клинических исследований по-

следних лет убедительно свидетельствуют о том, что для достижения целевого уровня АД большинству пациентов необходимо назначать несколько антигипертензивных препаратов (АГП).

Известно, что эффективность комбинированной АГТ существенно превышает результативность монотерапии каким-либо одним АГП, о чем свидетельствуют результаты крупнейшего метаанализа, объединившего 42 плацебо-контролируемых исследования [5].

Комбинации из двух АГП и более рекомендуется назначать пациентам уже на этапе стартовой терапии, в первую очередь больным с высоким сердечно-сосудистым риском, т.е. пациентам с АГ 2-й или 3-й степени и/или наличием трех факторов риска и более с субклиническим ПОМ, имеющим сахарный диабет (СД) или метаболический синдром (МС), а также тем, у кого уже имеются ассоциированные клинические состояния.

Рациональные комбинации ЛС имеют ряд неоспоримых преимуществ. В первую очередь это возможность влияния сразу на несколько патогенетических механизмов формирования и прогрессирования АГ, что способствует достижению целевого уровня АД невысокими дозами обоих ЛС, при меньшем количестве побочных эффектов, позволяет избежать эффекта ускользания, взаимно нивелирует возможные неблагоприятные эффекты обоих ЛС, обеспечивает наиболее действенную органопротекцию и позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Во время выбора конкретных препаратов при назначении комбинированной терапии следует очень тщательно взвешивать все за и против конкретной комбинации ЛС, учитывать показания и противопоказания, возможные побочные эффекты и пр.

Желательно, чтобы ЛС, входящие в комбинированную терапию, отвечали следующим требованиям:

- воздействовали на разные прессорные механизмы повышения АД;
- обладали синергизмом действия;
- не усугубляли факторы риска;
- обладали благоприятным влиянием на органы-мишени;
- использовались в различных дозах.

Монотерапия, безусловно, также имеет свои преимущества в определенных клинических ситуациях. Однако при

неэффективности монотерапии поиск другого, более эффективного или лучше переносимого препарата затягивает процесс достижения целевого АД и существенно снижает приверженность лечению.

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям. С точки зрения благоприятного сочетания фармакологических свойств препаратов наиболее оправданными являются сочетания:

- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + диуретик;
- блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик;
- ИАПФ + антагонист кальция (АК);
- БРА + АК.

Именно эти комбинации имеют наибольшую доказательную базу и именно они составляют основу алгоритма, представленного в современных европейских и российских рекомендациях (рис. 1).

В то же время стоит помнить и о возможности развития неблагоприятных последствий при выборе нерациональных комбинаций АГП, в частности, при сочетании β -адреноблокатора (β -АБ) с верапамилом или дилтиаземом, АК дигидропиридинового ряда с α -АБ. Нерационально комбинирование препаратов с одинаковым механизмом действия (возможно усиление компенсаторных механизмов повышения АД) и сходным спектром нежелательных явлений (табл. 1).

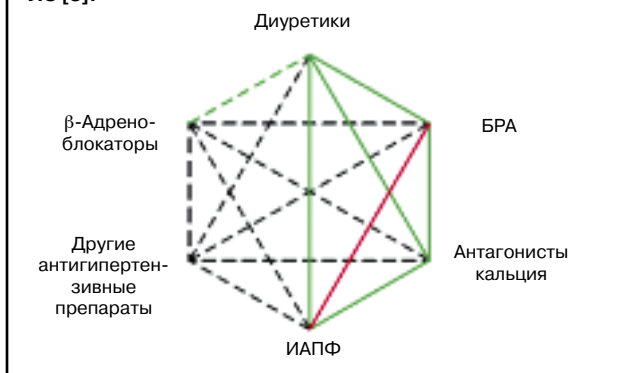
Значение ФК: преимущества и недостатки

Все более широкое распространение в клинической практике получают фиксированные комбинации (ФК) АГП. Их целесообразно применять в первую очередь у тех больных, у которых коррекция АД достигается при однократном приеме препаратов. Использование ФК позволяет улучшить приверженность пациента терапии и тем самым повысить ее эффективность.

В целом можно отметить следующие преимущества фиксированных лекарственных комбинаций:

- простота назначения и титрования дозы;
- повышение эффективности и более частое достижение целевого АД;
- потенцирование действия за счет воздействия компонентов на разные патогенетические механизмы повышения АД;
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, противодействующих снижению АД;
- усиление органопротективных эффектов;
- уменьшение частоты и ослабление побочных эффектов за счет снижения доз компонентов;
- удобство для пациента и улучшение приверженности лечению;
- фармакоэкономические преимущества – уменьшение стоимости терапии;

Рис. 1. Рекомендуемые комбинации антигипертензивных ЛС [3].



- исключение возможности назначения нерациональных комбинаций.

В то же время существуют некоторые ограничения фиксированных лекарственных комбинаций, такие как невозможность коррекции дозы каждого компонента, сложность интерпретации побочных эффектов.

На протяжении последних лет одной из наиболее часто назначаемых комбинаций АГП является сочетание ИАПФ и диуретика, а ФК периндоприла с индапамидом, которая выпускается в трех дозировках – Нолипрел® А, Нолипрел® А форте, Нолипрел® А Би-форте – по данным эпидемиологического исследования ПИФАГОР, является с точки зрения российских врачей самой популярной и самой часто назначаемой ФК [6].

Каждый из компонентов Нолипрела А, периндоприл и индапамид, как вместе, так и по отдельности имеет очень большой и положительный опыт использования.

Преимущества периндоприла

Периндоприл изучался в большом количестве исследований, самыми крупными и значимыми среди которых следует отметить такие, как PROGRESS [7], EUROPA [8], ASCOT [9], HYVET [10], ADVANCE [11]. В них помимо антигипертензивной эффективности изучались разные аспекты органопротекции и влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений при долговременном применении у разных категорий больных.

По данным результатов исследований, периндоприл у больных АГ с высоким риском во многом обеспечил ИАПФ первенство в снижении риска смерти от всех причин по сравнению с БРА. Так, в метаанализе L. van Vark и соавт. [12] наглядно демонстрируются снижение общей смертности на 10% в подгруппе ИАПФ и отсутствие таковой при лечении БРА.

Особое место ИАПФ в терапии АГ, с одной стороны, определяется тем, что снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) помимо уменьшения АД сопровождается многочисленными положи-

Таблица 1. Неблагоприятные эффекты нерациональных комбинаций АГП

Комбинации ЛС	Возможные неблагоприятные последствия
Два ЛС одной группы	Повышение риска развития характерных для группы побочных эффектов
Недигидропиридиновые АК (дилтиазем, верапамил) + β -АБ	Атриовентрикулярная блокада Брадикардия
ИАПФ + калийсберегающий диуретик	Гиперкалиемия
Дигидропиридиновый АК + α -АБ	Гипотония Тахикардия
β -АБ + антагонисты имидазолиновых рецепторов	Сонливость, заторможенность
Диуретик + β -АБ	Гипергликемия Дислипидемия

тельными эффектами, такими как регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), восстановление или улучшение эндотелиальной функции, предотвращение сосудистого ремоделирования, замедление прогрессирования заболевания почек, а также улучшение метаболизма глюкозы, повышение чувствительности к инсулину, снижение ингибитора активатора плазминогена-1 и др.

Кроме того, в отличие от БРА ИАПФ имеют способность повышать концентрацию брадикинина и оксида азота (NO) в плазме крови и ингибировать симпатическую нервную систему. Как известно, брадикинин, накапливаясь в эндотелии, действуя через β_2 -рецепторы брадикинина, вызывает релаксацию гладких мышц сосудов и способствует высвобождению зависимого от эндотелия релаксирующего фактора и вазоактивных простагландинов (простаглицлина и простаглицлина E_2), увеличивает экспрессию NO-синтетазы, улучшает функцию эндотелия, оказывает антиоксидантное действие, усиливает фибринолиз (за счет высвобождения тканевого активатора плазминогена) и уменьшает ремоделирование сердца и сосудов, противодействуя таким образом эффектам ангиотензина (АТ) II, реализуемым через АТ₁-рецепторы. Кининовая система является противодействующей для РААС, блокирование АПФ потенциально повышает уровень кининов в разных тканях. Таким образом, острые вазодилатирующие эффекты, антипролиферативные, вазопротективные, антиатеросклеротические свойства ИАПФ также можно объяснить эндотелийзависимыми реакциями, связанными с предотвращением расщепления брадикинина, причем наибольший успех в этом имеют те ИАПФ, которые обладают наибольшей аффинностью к тканевой (эндотелиальной) РААС [13].

Важное значение имеет хороший профиль безопасности периндоприла, что существенно расширяет возможности его применения. По данным метаанализа [14], включающего данные 27 492 лиц с ССЗ, кашель, который связан с блокадой разрушения брадикинина при приеме ИАПФ, встречается у 3,9% больных, что ниже, чем ранее сообщалось в литературе. Клиническими детерминантами возникновения сухого кашля являются женский пол, пожилой возраст и использование гиполипидемических препаратов. Также не было отмечено зависимости возникновения кашля от принимаемой дозы ИАПФ.

По данным клинических исследований, периндоприл среди ИАПФ имеет высокий уровень доказательности его положительного влияния на функцию эндотелия и именно с этим эффектом связывают наличие особых показаний к применению препарата [11, 15, 16]. Липофильность препарата и связанная с ним высокая аффинность к тканевому АПФ обуславливают способность периндоприла повышать чувствительность тканей к инсулину и таким образом оказывать благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен [17].

Периндоприл может быть препаратом выбора у больных АГ в сочетании с ожирением, поскольку его назначение означает, по сути, проведение патогенетически обоснованной терапии и возможность комплексно воздействовать на активность адипокинов (лептин, адипонектин), маркеры эндотелиальной дисфункции, воспаления и т.п., и благодаря этому снижать суммарный кардиоваскулярный риск [18].

Еще одно уникальное показание к применению периндоприла – профилактика повторного инсульта. Эффективность периндоприла у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, продемонстрирована в исследовании PROGRESS, где изучали влияние периндоприла с индапамидом на риск повторного инсульта у лиц с анамнезом ЦВБ [16].

Кроме того, по данным нашего исследования, у больных АГ 1–2-й степени с нарушениями когнитивных функций

без ЦВБ в анамнезе [19] ИАПФ периндоприл по сравнению с эналаприлом наряду с сопоставимой антигипертензивной эффективностью обладает более выраженным и дозозависимым церебропротективным эффектом по данным нейropsychологического тестирования, улучшает качество жизни, в большей степени снижает уровни АТ II и эндотелина-1, что свидетельствует о большем влиянии на активность РААС и функцию эндотелия и позволяет говорить об его плейотропных свойствах у пациентов с АГ с нарушениями когнитивных функций.

При применении БРА, по данным последних рекомендаций Американской ассоциации по изучению инсульта (American Stroke Association – ASA, 2010), указано на отсутствие какого-либо особого преимущества применения этих препаратов у пациентов с инсультом в анамнезе [20]. В то же время в этих рекомендациях указано о пользе применения диуретиков как по отдельности, так и в комбинации с ИАПФ (класс I; уровень доказательности А).

Преимущества индапамида

Индапамид – широко применяемый в лечении АГ эффективный и метаболически нейтральный препарат. Так, в рекомендациях британского общества по АГ индапамид наряду с хлорталидоном указан как приоритетный диуретик в моно- и комбинированной терапии АГ [21].

Доказано, что индапамид не вызывает гипокалиемии, изменений в углеводном [22] и липидном профиле [23]. Помимо мочегонного эффекта индапамид оказывает вазодилатирующее действие за счет снижения содержания натрия в стенке артерий, регулирования поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а также увеличения синтеза простаглицлина E_2 в почках и простаглицлина в эндотелии [24].

Таким образом, индапамид, оказывая более выраженное по сравнению с другими диуретиками прямое действие на сосуды, влияет на эндотелиальную функцию. Он оказывает антиоксидантное действие, повышая биодоступность NO и уменьшая его разрушение [25]. Более того, в исследовании LIVE доказана способность терапии индапамидом вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка [26].

Эффективность Нолипрела А

Эффективность Нолипрела А была изучена во многих международных и российских клинических исследованиях, результаты которых позволили выявить неоспоримые преимущества этой комбинации АГП. Наиболее крупные и значимые международные и российские клинические исследования Нолипрела А у самых разных категорий больных АГ, включая пациентов пожилого возраста, с диабетической и недиабетической нефропатией, микроальбуминурией, ГЛЖ, СД типа 2, МС, изолированной систолической АГ, представлены в табл. 2.

Одним из наиболее значимых и крупномасштабных исследований Нолипрела А форте является исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) с участием 11 140 больных СД типа 2 с высоким риском осложнений. В нем было доказано, что у больных СД типа 2 Нолипрел® А снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая общую смертность [11, 35]. Лечение Нолипрелом А у пациентов с СД типа 2 привело к достоверному снижению риска смерти от всех причин на 14% ($p=0,03$) и сердечно-сосудистых причин на 18% ($p=0,03$). В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений на 21% ($p<0,0001$) в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии на 21% ($p<0,0001$). Улучшение контроля АД с помощью Нолипрела А форте у больных СД типа 2 привело к реальному снижению смертности.

Дополнительный анализ результатов этого исследования по оценке влияния комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел® А/Нолипрел® А форте), данные которого были представлены в 2010 г., также показал положительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с СД типа 2 и хроническими почечными заболеваниями, диагностированными по определению скорости клубочковой фильтрации [36].

Терапевтические выгоды от присоединения Нолипрела А/Нолипрела А форте к лечению лиц с СД типа 2 в виде снижения риска сердечно-сосудистых, почечных осложнений и смертности были получены у всех больных независимо от исходного состояния почечной функции, причем наибольшее снижение абсолютного риска отмечалось у больных с хроническими почечными заболеваниями.

Большой как научный, так и практический интерес представляют результаты долгосрочного наблюдения ADVANCE-ON в течение почти 6 лет за пациентами, которые ранее участвовали в исследовании ADVANCE. Всего в нем участвовали 8494 человека, которые дали согласие на дальнейшее наблюдение. Снижение риска общей и сердечно-сосудистой смертности, которое наблюдалось в группе, получавшей ранее в ходе исследования активную терапию, снижающую АД, к концу срока наблюдения за рамками исследования было менее выраженным, но статистически достоверным; отношения рисков были 0,91 (95% доверительный интервал – ДИ 0,84–0,99; $p=0,03$) и 0,88 (95% ДИ, 0,77–0,99; $p=0,04$) соответственно.

Анализ 9,9 года наблюдения ADVANCE-ON показал, что именно в группе пациентов, принимавших с самого начала исследования Нолипрел® А форте, риск смерти от любых причин достоверно снизился на 9%, риск смерти от сердечно-сосудистых причин – на 12% по сравнению с соответствующими показателями у участников контрольной группы (рис. 2).

Возможным объяснением полученных долгосрочных преимуществ может быть улучшение структуры микро- и макрососудистого русла, сердца и других органов-мишеней под влиянием терапии Нолипрелом А форте в той группе, которая принимала данную комбинацию с самого начала исследования ADVANCE.

Полученные результаты делают ADVANCE-ON первым и единственным исследованием, которое показало долгосрочные преимущества по сохранению жизни у больных СД типа 2 с помощью АГТ и подтвердило важность раннего назначения Нолипрела А форте пациентам с АГ и СД типа 2, а также необходимость продолжительного приема Нолипрела А для оптимального контроля АД и длительного улучшения прогноза.

Таким образом, АГТ периндоприлом/индапамидом средней продолжительностью в 4,5 года у пациентов с длительным анамнезом СД типа 2 приводит к небольшому, но статистически значимому долговременному позитивному влиянию в отношении смерти по любой или по сердечно-сосудистой причине [31].

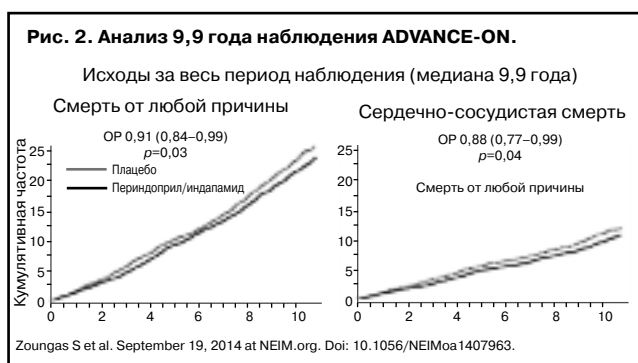
В российской клинической практике в последнее время широко используется препарат Нолипрел® А Би-форте, содержащий полнodosовую комбинацию ИАПФ периндоприла А 10 мг и тиазидоподобного диуретика индапамида 2,5 мг. Несмотря на сравнительно небольшой срок его клинического использования, уже есть убедительные доказательства его эффективности и при хорошем спектре переносимости и безопасности при применении у пациентов разных категорий. Этот препарат может с высокой степенью безопасности использоваться в качестве стартовой терапии у нелеченых пациентов или больных с недостаточным эффектом других АГП [37].

Применение высоких доз АГП у пациентов с неконтролируемой АГ обосновано также тем, что помимо снижения давления при такой терапии уменьшению частоты сердеч-

Таблица 2. Международные и российские исследования эффективности Нолипрела А у пациентов с АГ

Название исследования	Число пациентов	Препараты	Категория больных	Результаты
PREMIER (PREterax in albu-Minuria rEgReSSion, 2003) [30]	457	Нолипрел® А/Нолипрел® А форте vs эналаприл 10–40 мг	АГ	Нолипрел® А форте в большей степени, чем эналаприл в высокой дозе 40 мг, уменьшал выраженность альбуминурии у больных СД типа 2 и АГ независимо от влияния на уровень АД
PICXEL (2005) [29]	679	Нолипрел® А форте vs ИАПФ, эналаприл	АГ, ГЛЖ	Нолипрел® А форте более эффективно уменьшает ГЛЖ, чем монотерапия высокими дозами эналаприла, и обеспечивает лучший контроль АД Наиболее выраженный регресс ГЛЖ ($-17,5 \text{ г/м}^2$), Нолипрел® А Би-форте
ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation, 2007) [11]	11 140	Нолипрел® А/Нолипрел® А форте/Нолипрел® А Би-форте vs плацебо	СД типа 2 и высокий риск осложнений	Относительный риск главных макро- и микрососудистых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% ($p=0,04$). Достоверное уменьшение риска смерти от всех причин на 14% ($p=0,03$) и от сердечно-сосудистых причин – на 18% ($p=0,03$). В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений на 21% ($p<0,0001$) в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии на 21% ($p<0,0001$)
ОПТИМАХ II (2010) [27]	24 069	Нолипрел® А/Нолипрел® А форте	Изучалось влияние МС по критериям NCEP ATP III на контроль АД у больных АГ	Частота нормализации АД составила от 64 до 70% в зависимости от режима назначения Нолипрела А форте – как начальная терапия, замена или дополнительная терапия, и не зависела от наличия МС
СТРАТЕГИЯ А (2010) [32]	1726	Нолипрел® А форте	АГ с высоким риском и недостаточным контролем АД	Достоверное снижение АД в среднем со 157/94 до 131/81 мм рт. ст. к 4 мес лечения, что позволило в большинстве случаев достичь целевого уровня АД
СКИФ-2 (2010) [33]	637	Нолипрел® А форте	Влияние на функцию почек у больных АГ и СД типа 2	Снижение САД на 34,7 мм рт. ст., ДАД – 16,5 мм рт. ст. ($p<0,001$) по сравнению с исходными показателями
ПРАКТИК (2010) [34]	762	Нолипрел® А Би-форте	Неконтролируемая АГ и СД типа 2	Высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость
FALCO FORTE (2011) [28]	2327	Нолипрел® А/Нолипрел® А форте vs плацебо	АД $>140/90$ мм рт. ст. с низким/средним риском и АД $>130/85$ мм рт. ст. с 3 факторами риска и более	Статистически достоверное снижение САД и ДАД, целевое АД 87,1%
ADVANCE-ON [31]	8494	Нолипрел® А/Нолипрел® А Би-форте	Долгосрочные эффекты терапии у больных АГ и СД типа 2	Долгосрочные преимущества по сохранению жизни у лиц с СД типа 2

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.



но-сосудистых осложнений способствуют быстрота достижения целевых цифр АД и поддержание его нормального уровня (в клинических исследованиях это определяется как процент визитов, во время которых регистрируют нормальные цифры АД).

Особенно следует подчеркнуть, что использование высоких доз периндоприла и индапамида в данной комбинации обеспечивает более выраженный органопротективный эффект. На том этапе, когда пациенты обращаются к врачу, у большинства из них, как правило, уже имеют место

изменения органов-мишеней. Именно поэтому выбор полнодозовой ФК обеспечит и более выраженные эффекты [38].

Таким образом, на сегодняшний день ФК ИАПФ с диуретиком остается одной из наиболее предпочтительных при АГ. Она подтверждает не только мощный антигипертензивный потенциал препарата, но и его способность предотвращать почечные, коронарные осложнения и cerebro-vasкулярные события, оказывать влияние на прогрессирование атеросклероза, возникновение новых случаев СД и достичь статистически значимого снижения общей смертности.

Литература/References

1. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/Klinicheskie-rekomendatsii-Diagnostika-i-lechenie-arterial'noi-gipertonii>. 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> [in Russian]
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК/РМОАГ (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3). / Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3). [in Russian]
3. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31: 1281–357.

4. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
5. Wald DS et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 122 (3): 290.
6. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). *Фарматека*. 2009; 2: 98–103. / Leonova M.V., Belousov D.Yu., Shteinberg L.L. i analiticheskaya gruppy issledovaniia PIFAGOR. Analiz vrachebnoi praktiki provedeniia antigipertenzivnoi terapii v Rossii (po dannym issledovaniia PIFAGOR III). *Farmateka*. 2009; 2: 98–103. [in Russian]
7. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of aperiindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
8. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
9. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *NEJM* 2008; 358: 1887–98.
11. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 828–40.
12. Vark van LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a metaanalysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33 (16): 2088–97.
13. Романенко В.В., Романенко З.В. Ингибиторы АПФ – препараты первой линии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014; 3 (9): 5–25. / Romanenko V.V., Romanenko Z.V. Ingibitory APF – preparaty pervoi linii v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevani. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2014; 3 (9): 5–25. [in Russian]
14. Brugs JJ, Arima H, Remme W et al. The Incidence and Clinical predictors of ACE inhibitor Induced Dry Cough by Perindopril in 27,492 Patients with Vascular Disease: A Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS-trials comparing a perindopril-treatment regimen versus placebo. *Int J Cardiol* 2014. Doi:10.1016/j.ijcard. 2014.07.108.
15. Daly CA, Fox KM, Remme WJ. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PER-SUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26: 1369–78.
16. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O. Effects of blood pressure lowering of cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112 (11): 1644–50.
17. Мычка В.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Улучшенная форма Периндоприла – пРестариума в лечении больных артериальной гипертензией в разных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ). *Системные гипертензии*. 2009; 6 (4): 50–3. / Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. The improved form perindopril in treatment of arterial hypertension in various clinical situations (PREMIA). *Systemic Hypertension*. 2009; 6 (4): 50–3. [in Russian]
18. Морозова Т.Е., Латыпова Е.Р. Большой АГ с ожирением: влияние на биомаркеры как инструмент персонализированного подхода к терапии. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 3 (101): 94–9. / Morozova T.E., Latypova E.R. Bol'noi AG s ozhireniem: vliianie na biomarkery kak instrument personalizirovannogo podkhoda k terapii. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2013; 3 (101): 94–9. [in Russian]
19. Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В. Влияние антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций у больных артериальной гипертензией I–II степени. *Лечащий врач*. 2014; 7: 15–20. / Morozova T.E., Gontarenko S.V. Vlianie antigipertenzivnykh preparatov na sostoianie kognitivnykh funktsii u bol'nykh arterial'noi gipertenzii I–II stepeni. *Lechashchii vrach*. 2014; 7: 15–20. [in Russian]
20. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *American Stroke Association*. *Stroke* 2011; 42: 227–76.
21. Nice guidelines. Management of hypertension in adults in primary care. Update of clinical guidelines 18 and 34, 2011. <http://www.nice.org.uk>
22. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A et al. Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 67–71.
23. Harrower A, McFarlane G, Donnelly T et al. Effect of indapamide on blood pressure and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl. II): 161–3.
24. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med* 1988; 84 (Suppl. IB): 10–4.
25. Schini VB, Dewey J, Vanhoutte PM. Related effects of indapamide on endothelium – dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am J Cardiol* 1990; 65: H6–10.
26. Gosse PH, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus Enalapril 20 mg: LI-VE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
27. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (2): 443–51.
28. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2.5 mg: results of the FALCO FORTE programme. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2011; 18 (3): 107–13.
29. Dahlöf B, Grosse P, Gueret P et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PIXEL study. *J Hypertension* 2005; 23: 2063–70.
30. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER*. *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
31. Zoungas S et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Doi: 10.1056/NEJMoa1407963.
32. Чазова И., Ратова Л., Мартынюк Т. от имени коллектива авторов. Итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская многоцентровая программа по оценке эффективности Нолипрела А Форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления). *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 5–12. / Chazova I., Ratova L., Martyniuk T. ot imeni kolektiva avtorov. Itogi Rossiiskogo issledovaniia STRATEGIIA A (Rossiiskaya mnogotsentrovaya programma po otsenke effektivnosti Noli-prela A Forte u patientsov s arterial'noi gipertoniei vysokogo riska s nedostatochnym kontrolem arterial'nogo davleniia). *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 5–12. [in Russian]
33. Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2 типа: результаты проспективного исследования SKIF-2. *ProCardio* 2010; 8 (144): 28–32. / Man'kovskii B.N., Ivanov D.D. Vlianie antigipertenzivnoi terapii na funktsiiu почек u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: rezul'taty prospektivnogo issledovaniia SKIF-2. *ProCardio* 2010; 8 (144): 28–32. [in Russian]
34. Сиренко Ю.Н., Маньковский Б.Н., Радченко А.Д., Кушнир С.Н. от имени участников исследования. Результаты проспективного открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости нолипрела би-форте у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа (исследование практик). *Артериальная гипертензия*. 2012; 4 (24): 9–23. / Sirenko Yu.N., Man'kovskii B.N., Radchenko A.D., Kushnir S.N. ot imeni uchastnikov issledovaniia. Rezul'taty prospektivnogo otkrytogo issledovaniia po otsenke antigipertenzivnoi effektivnosti i perenosimosti noliprela bi-for-te u patientsov s nekontroliruemoi arterial'noi gipertenzii i sakharnym diabetom 2-go tipa (issledovanie praktik). *Arterial'naia gipertenziia*. 2012; 4 (24): 9–23. [in Russian]
35. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T et al. On behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009. Doi: 10.1681/ASN.2008070667.9, 20.
36. Ruilope LM, Mancia G, Chalmers J. Does use of antihypertensive treatment to reduce albuminuria translate into effective benefits on outcome and mortality? A reappraisal of studies with renal endpoints in diabetes. *J Hypertens* 2010; 28. Doi:10.1097/01.hjh.0000379031.35224.c0.
37. Глезер М.Г., Авакян А.А. Эффективность и безопасность терапии полнородовой комбинацией периндоприла А/индапамида (10/2,5 мг) у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиоваск. профилактика и терапия*. 2012; 5: 4–11. / Glezer M.G., Avakian A.A. Effektivnost' i bezopasnost' terapii polnodozovoi kombinatsiei perindoprila A/indapamida (10/2,5 mg) u patientsov s arterial'noi gipertoniei. *Kardiolog. profilaktika i terapiia*. 2012; 5: 4–11. [in Russian]
38. Карпов Ю.А. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнородовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии от имени участников программы ФОРТИССИМО. *Кардиология*. 2013; 3: 37–43. / Karpov Yu.A. Programma FORTISSIMO: preimushchestva fiksirovannoi polnodozovoi kombinatsii perindoprila arginina i indapamida v lechenii plokhokontroliruemoi arterial'noi gipertonii ot imeni uchastnikov programmy FORTISSIMO. *Kardiologiya*. 2013; 3: 37–43. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

Гонтаренко Светлана Васильевна – ассистент каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru

Риск развития артериальной гипертензии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения

И.Е.Чазова¹, Е.В.Ощепкова¹, М.Ю.Кириллова^{✉1}, М.Б.Стенина²

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

²ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

В последние годы в медицине создано новое направление, объединившее усилия кардиологов и онкологов, – кардиоонкология, задачами которой являются разработка и оптимизация алгоритмов совместного ведения онкологических больных с целью минимизации кардиотоксического эффекта противоопухолевого лечения, что позволит улучшить прогноз и увеличить продолжительность их жизни. Известно, что химиотерапевтические препараты направленного действия могут оказывать кардио- и вазотоксическое действие, способствуя развитию и обострению имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из осложнений противоопухолевой терапии злокачественных онкологических заболеваний (ОЗ) и наиболее часто возникает при назначении ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста. Истинную частоту «впервые возникшей» АГ у этой категории больных определить довольно сложно, и она варьируется в значительных пределах в зависимости от типа, дозы, временного периода проведения химиотерапии. Обследование и лечение пациентов с ОЗ, у которых развилась АГ на фоне химиотерапии, проводится согласно общепринятым рекомендациям, однако имеются особенности при назначении разных классов антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: кардиоонкология, артериальная гипертензия, кардиотоксичность, антигипертензивная терапия при онкологических заболеваниях, химиотерапия.

✉register.ihd.rus@gmail.com

Для цитирования: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., Стенина М.Б. Риск развития артериальной гипертензии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 16–20.

Risk of hypertension development in patients with oncological diseases under anticancer treatment

I.E.Chazova¹, E.V.Oshchepkova¹, M.Yu.Kirillova^{✉1}, M.B.Stenina²

¹Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherpkovskaja, d. 15a;

²N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

In recent years, a new direction in medicine has been formed, combining the efforts of cardiologists and oncologists – cardio-oncology, whose objectives are to develop and optimize the algorithms of collaborative management of cancer patients, to minimize cardiotoxic effects of antineoplastic treatment that would improve prognosis and prolong their life. It is known that chemotherapeutic drugs have cardio- and vasotoxication effects, contributing to the development and aggravation of existing cardiovascular disease. Arterial hypertension (AH) is one of the complications of antineoplastic therapy of malignant oncological diseases and most often occurs in the prescription of inhibitors of the receptor of epidermal growth factor. The true prevalence of "new-onset" hypertension in these patients can hardly be defined, and it varies considerably depending on the type, dose, time-period of chemotherapy. Examination and treatment of patients with oncological diseases, who developed AH due to chemotherapy, are conducted according to recommendations; however, there are peculiarities in prescription of different antihypertensive drugs.

Key words: cardio-oncology, arterial hypertension, cardiotoxicity, antihypertensive therapy in cancer patients, chemotherapy.

✉register.ihd.rus@gmail.com

For citation: Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kirillova M.Yu., Stenina M.B. Risk of hypertension development in patients with oncological diseases under anticancer treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 16–20.

Высокая частота сердечно-сосудистых (ССЗ) и онкологических заболеваний (ОЗ) среди населения, их сочетание, взаимное отягощение прогноза и риск развития кардиотоксического эффекта в результате противоопухолевого лечения потребовали создания специального междисциплинарного направления – кардиоонкологии, активно развивающегося в последние годы.

В мире наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни больных с ОЗ, обусловленная совершенствованием ранней диагностики и прогрессом в терапии рака. За последние 5 лет появилось более 30 новых противоопухолевых агентов направленного действия (таргетная терапия) – это химио- и биотерапевтические препараты, позволяющие избирательно воздействовать на белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию. Однако, несмотря на успехи современной химиотерапии, смертность онкологических больных продолжает оставаться на высоком уровне, в том числе по причине возникающих ранних или отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Одним из серьезных побочных эффектов специфической терапии рака становится кардиотоксичность, которая влияет на смертность этой категории пациентов, в частности, от развития тяжелой сердечной недостаточно-

сти, стенокардии, нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии (АГ) и тромбоэмболических осложнений. По данным крупного госпитального регистра, включившего 17 712 пациентов с впервые диагностированным раком разных локализаций, было показано, что коморбидные состояния, в первую очередь ССЗ, ухудшают прогноз больных раком в равной степени, что и основное заболевание [1].

Одним из наиболее распространенных ССЗ является АГ. Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ (Эпидемиология Сердечно-сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации), проведенного в 2012 г., у 48% мужчин и 40% женщин нашей страны регистрируется АГ. По прогнозным оценкам, к 2025 г. может наблюдаться значительное увеличение лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД) [2]. АГ является ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярных (инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний. По данным метаанализа, включившего более 1 млн пациентов, даже наличие предгипертензии ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, фатального или нефатального инсульта и инфаркта миокарда [3].

К АГ, индуцированной химиотерапией, принято относить ее прогрессирование на фоне лечения ранее существовавшей АГ или впервые возникшее повышение АД [4]. Распространенность АГ среди пациентов с ОЗ, по разным литературным источникам, варьирует от 8 до 80% (в среднем – 29%) [5]. Однако оценить истинную частоту АГ представляется достаточно сложной задачей в связи с тем, что отсутствуют эпидемиологические исследования, в которых оценивалась бы распространенность «впервые возникшей» АГ. Большая вариабельность используемых курсовых схем разных противоопухолевых препаратов также является ограничением для проведения стандартизированных исследований. В литературе имеются лишь отдельные исследования, посвященные этому вопросу. Наиболее часто АГ возникает при применении ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР) [6], и, по данным разных исследователей, частота варьирует от 17 до 80% [7], в меньшем количестве случаев повышение АД регистрируется при использовании алкилирующих препаратов (36%) и ингибиторов ДНК-метилтрансферазы (8%) [8]. Так, в исследованиях при добавлении ингибитора ангиогенеза непрямого действия бевацизумаба к химиотерапии 1-й линии частота повышения АД достоверно увеличивается: у 20–30% преимущественно обнаруживается впервые повышенное систолическое АД, у 1% – диагностируется гипертонический криз, а 11–16% больных нуждаются в назначении антигипертензивной терапии (АГТ) [9–11]. При назначении мультитargetных ингибиторов – сунитиниба АГ развивается у 47% пациентов [12], при приеме сорафениба у 34% больных наблюдается повышение АД > 140/90 мм рт. ст. [13, 14].

Изучены некоторые механизмы развития АГ при лечении химиопрепаратами. По данным зарубежной литературы, АГ наиболее часто развивается при применении антиангиогенных препаратов, мишенью которых является РЭФР (EGFR – epidermal growth factor). Молекула сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF – vascular endothelial growth factor) становится одним из наиболее мощных стимуляторов неоангиогенеза, и увеличение ее экспрессии выявляется при злокачественных новообразованиях. В физиологическом состоянии сигнал от РЭФР обеспечивает синтез оксида азота и простагландина I₂ через активацию сигнальных путей саркокиназы (Src) и протеинкиназы B (Akt) [15], что приводит к дилатации артериол и венул, снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и поддержанию нормального уровня АД. Молекула VEGF передает сигналы главным образом через рецептор VEGFR2, который в большом количестве продуцируется клетками эндотелия в процессе ангиогенеза. Селективное связывание противоопухолевых агентов направленного действия, например бевацизумаба, с VEGF снижает ее экспрессию, что приводит к блокаде каскада сигнальных путей и не только замедляет неоангиогенез в опухолевой ткани (цель лечения), но и способствует вазоконстрикции, повышению ОПСС, снижению плотности артериол и капилляров [16, 17], усилению секреции альдостерона и вазопрессина за счет активации рецепторов ангиотензина I и II [18] в тканях всего организма. Отмечено, что при применении сорафениба, действующего на серин-треониновые Raf-киназы (c-Raf, b-Raf) и киназы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) как в опухолевых, так и эндотелиальных клетках, жесткость сосудов повышается вне зависимости от содержания катехоламинов и альдостерона в плазме крови [19]. Активация VEGF-сигнальных путей приводит к увеличению концентрации оксида азота и других вазодилаторов, и несколько исследований показало, что ингибирование этих путей анти-VEGF-терапией снижает уровень оксида азота и его метаболитов. Другим механизмом, способствующим повышению АД,

может служить гиперактивация системы вазоконстриктора эндотелина-1 [20]. Приведенные нами данные описывают отдельные возможные механизмы повышения АД при приеме антиангиогенных препаратов, у других противоопухолевых препаратов, эти механизмы требуют дальнейшего изучения.

Обследование с целью стратификации сердечно-сосудистого риска пациентов с АГ проводится согласно существующим в России рекомендациям «Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии)» [21]. Диагностические исследования у онкологических больных с «впервые возникшей» АГ или ухудшением ее течения должны проводиться по тем же принципам. По данным O.Namnvik и соавт., из факторов, оказывающих наибольшее влияние на риск развития АГ у онкологических пациентов, выделяют возраст старше 60 лет, повышенный индекс массы тела (25 кг/м² и более) и предшествующий анамнез АГ. Расовая принадлежность, пол, проводимая анти-VEGF-терапия не относятся к значимым факторам риска повышения АД во время лечения [4].

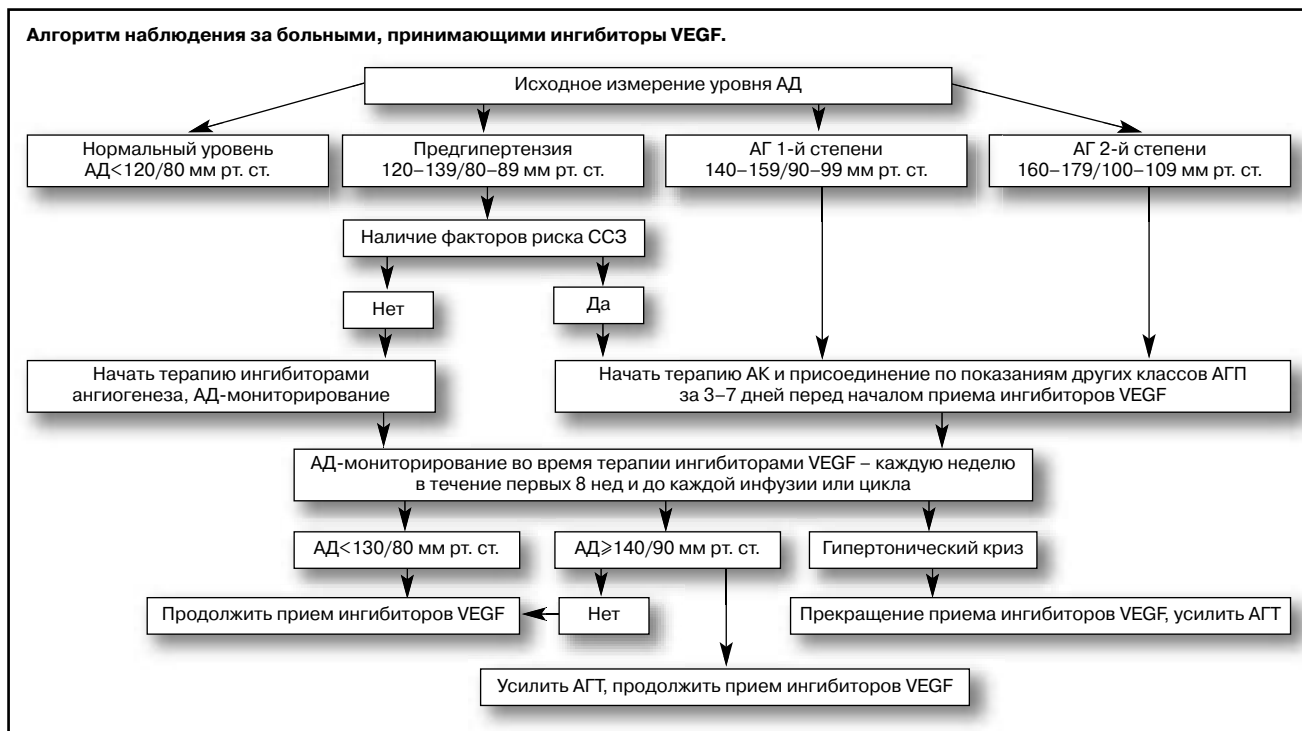
Контроль АД у больных, находящихся на химиотерапии, рекомендуется проводить постоянно в течение всех курсов лечения: еженедельно во время первого цикла, затем каждые 2–3 нед, если во время проводимого лечения ожидается повышение АД [22]. Для оценки уровня АД учитываются его показатели на приеме у врача (клиническое АД) с использованием самоконтроля клинического АД и дистанционного мониторингирования АД, которые позволяют осуществлять длительный динамический АД-контроль при амбулаторном наблюдении за онкологическими больными. Регистрация АД посредством суточного мониторингирования позволяет устанавливать пациентов с преимущественным повышением или недостаточным снижением АД в ночные часы [23].

Своевременное выявление побочных кардиотоксических эффектов химиотерапии с использованием разработанных маркеров кардиотоксичности относится к ключевым моментам при наблюдении за онкологическими пациентами. Среди биомаркеров информативную значимость имеют: высокий уровень натрийуретического пептида типа В (NT-BNP), который коррелирует с дисфункцией левого желудочка [24], повышенный уровень тропонина I, который является прогностическим фактором сердечной-сосудистой осложнений после применения курсовой терапии антрациклинами [25]. Перспективным является изучение новых потенциальных маркеров ранней кардиотоксичности, в частности содержания ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15/MIC-1), галектина-3, ST2 (стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2).

Чрезвычайно важной по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) является оценка сегментарной систолической и диастолической функций всех сегментов миокарда, в связи с чем изучается продольная, поперечная и циркулярная деформация миокарда при помощи использования нового подхода – анализа тканевого следа (tissue tracking imaging, 2D-Strain). По данным литературы, снижение на 10–15% пиковой систолической скорости и применение технологии двухмерной деформации (2D speckle tracking) являются наиболее информативными в прогнозировании развития ранней кардиотоксичности. Показано, что после завершения курса химиотерапии общее поперечное смещение и циркулярная деформация изменяются даже при нормальной фракции выброса [26]. Применение контрастной ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ позволяет получить дополнительную информацию для визуализации и повышения точности стандартной ЭхоКГ.

Развитие или прогрессирование предшествующей АГ может быть обнаружено в течение первых суток назначения ингибиторов РЭФР, но чаще регистрируется в первые

Алгоритм наблюдения за больными, принимающими ингибиторы VEGF.



недели курсового лечения. В исследовании M.Maitland и соавт. при назначении сорафениба у части пациентов не было отмечено повышения АД по данным суточного мониторинга, а у других – повышение диастолического АД >20 мм рт. ст. от исходных значений. Значительное увеличение уровня АД за короткий период времени (дни–недели) при назначении противоопухолевой терапии у пациентов с исходно низким сердечно-сосудистым риском и нормотонзией может повышать риск сердечно-сосудистых осложнений до высокого и очень высокого. В связи с этим именно поэтому, по мнению авторов, у этой категории пациентов целесообразно назначать АГТ даже при небольшом повышении АД [27]. Повышение уровня АД может возвращаться к исходно нормальным значениям после уменьшения доз или завершения курса противоопухолевой терапии [28]. Некоторые авторы считают, что увеличение АД является показателем эффективности противоопухолевой терапии. Установлено, что определенные генетические полиморфизмы в генах, кодирующих VEGF-A и его рецептор VEGFR2, предрасполагают как к ответу опухоли на лечение, так и развитию АГ [29]. Так, при исследовании 5 тыс. больных с почечно-клеточной карциномой повышение АД, индуцированное приемом сунитимиба, достоверно коррелировало с улучшением прогноза [30, 31].

Профилактика поражения органов-мишеней, предупреждение прогрессирования АГ и возникновения сердечно-сосудистых осложнений являются главными задачами АГТ. В связи с тем, что увеличение АД может быть причиной приостановления приема химиопрепаратов, рационально подобранная АГТ у больных с ОЗ позволяет продолжить противоопухолевую терапию. До настоящего времени не проводилось рандомизированных исследований по изучению разных классов антигипертензивных препаратов (АГП) при АГ, развившейся на фоне химиотерапии. Имеются данные, что назначение низких доз амлодипина в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) является безопасной комбинацией [32]. Исследователи рекомендуют назначение ИАПФ или блокаторов кальциевых каналов (амлодипин, фелодипин) как препаратов выбора при лечении АГ, индуцированной приемом ингибиторов тирозинкиназ [33]. Есть данные,

что присоединение диуретиков и β-адреноблокаторов (β-АБ) к этой терапии также безопасно [34]. Следует избегать назначения медикаментозных средств, метаболизм которых происходит с помощью системы цитохрома P450 и ингибиторов цитохрома CYP3A4 (дилтиазем, верапамил), так как большинство пероральных противоопухолевых препаратов также являются субстратами этой системы цитохромов [35]. В настоящее время предложен следующий алгоритм наблюдения за пациентами, принимающими ингибиторы VEGF (см. рисунок).

Среди других применяемых антинеопластических препаратов, при назначении которых возможно повышение уровня АД, по механизму действия выделяют алкалирующие агенты и топические ингибиторы кальциневрина. В этом случае назначение лекарственных средств, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему, не будет столь эффективным. Так, в исследованиях было показано, что развитие АГ при использовании алкалирующих средств (цисплатин и циклофосфан), которые назначаются при лечении рака яичников, не было связано с уровнями катехоламинов, альдостерона и активностью ренина плазмы [36] и было более эффективным назначение антагонистов кальция (АК), чем других классов АГП [37]. Системные иммуносупрессанты, среди которых циклоспорин А, обладают нефротоксичным действием и способны повышать уровень АД, особенно диастолического [38]. В этом случае препаратами выбора также могут быть АК, однако следует учитывать, что они могут оказывать и нежелательный эффект в виде повышения в крови концентрации циклоспорина А [39]. Выявлено, что при одновременном назначении ИАПФ и иммуносупрессантов могут повышаться уровень креатинина, мочевой кислоты, снижаться скорость клубочковой фильтрации, развиваться анемия, что требует мониторинга этих показателей [40, 41]. Использование ИАПФ, БРА, β-АБ или спиронолактона в комбинации с иммуносупрессантами может приводить к развитию гиперкалиемии, изменению содержания магния и вследствие чего – развитию фатальных нарушений ритма сердца. В связи с этим их применение с иммуносупрессантами нежелательно, а в случае необходимости такого назначения требуется мониторинг электролитов крови.

Дополнительно больные с ОЗ могут получать стероидные гормоны, эритропоэтин, нестероидные противовоспалительные препараты.

лительные препараты, гормональные контрацептивы, симпатомиметики, которые способны повышать АД. Например, при назначении глюкокортикостероидов увеличение уровня АД регистрируется в 20% случаев и является дозозависимым [42]. Все эти факты необходимо учитывать при проведении у больных АГТ и противоопухолевого лечения.

В последнее время появились работы о дополнительных эффектах некоторых АГП у онкологических больных. Так, было показано, что, связываясь со специфическими адренорецепторами, β -АБ ингибируют миграцию раковых клеток и метастазирование, таким образом, возможно, участвуя в претотвращении прогрессирования рака молочной железы (РМЖ) [43]. Показано, что у пациенток с АГ и РМЖ, принимающих β -АБ, достоверно позже наблюдалось метастазирование ($p=0,022$) и улучшалась 10-летняя выживаемость ($p=0,011$) по сравнению с больными, не получающими этот класс препаратов [44]. Недавно было показано, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут снижать кардиотоксичность. В рандомизированном исследовании Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) у женщин с РМЖ, получавших дополнительно кандесартан в дозе 32 мг/сут, отмечалась меньшая степень снижения фракции выброса по сравнению с больными, принимавшими плацебо [45].

Перечисленные данные убедительно свидетельствуют о необходимости ведения онкологических пациентов, находящихся на химиотерапии, совместно с кардиологом, что нашло отражение в создании международных обществ по кардиоонкологии (Международное общество по кардиоонкологии – International Society of Cardioncology, Общество по кардиоонкологии Великобритании – British Cardioncology Society, Общество по кардиоонкологии Бразилии – Brazilian Society of Cardioncology, Канадское общество по кардиоонкологии – Canadian Cardioncology Society), а также медицинских организаций (MD Anderson Cancer Center; Conquer-2003-MDACC, Хьюстон, Техас; Vanderbilt University/Cardiology-Oncology Partnership), в которые внедрен междисциплинарный подход (Oncocardiology Clinic/Multidisciplinary Approach) ведения онкологических больных. Задачами указанных обществ являются разработка мер по предупреждению, ранней диагностике кардиотоксичности и своевременному назначению лечения. Задачей кардиоонкологического направления становится также персонализация лечения АГТ на фоне разных схем химиотерапии [46].

В ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России проводится открытое проспективное исследование «Изучение особенностей фенотипов АГ и кардиоваскотоксичности противоопухолевой терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями», цель которого – изучение влияния противоопухолевого лечения на риск развития и прогрессирования АГ, определение ранних маркеров дисфункции миокарда и поражения сосудистой стенки у больных РМЖ. Протокол включает изучение структурно-функционального состояния сердца, сосудистой стенки, микроциркуляторного русла, динамики изменения гуморальной системы, биомаркеров повреждения кардиомиоцитов, воспаления, оксидативного стресса, фиброза и функции почек, а также анализ влияния специфического противоопухолевого лечения на состояние системы теломерных повторов хромосом и митохондриального генома в лейкоцитах у больных РМЖ до начала, на этапах и после проведения химиотерапии. В настоящее время включены 38 пациенток с ОЗ и проводится промежуточный анализ результатов.

Подытоживая сказанное, можно заключить, что, несмотря на определенные успехи, достигнутые в химиотерапии больных с ОЗ, существующие риски развития кардио- и вазотоксичности ограничивают эти успехи [47–49]. Большинство исследований, на которых базируется представ-

ление о развитии АГ у больных раком, являются ретроспективными, не обладают достаточной статистической мощностью, не имеют групп контроля и зачастую представляют противоречивые результаты. Изучение и разработка методов профилактики кардио- и вазотоксических осложнений, специфических маркеров ранней диагностики и повышение эффективности лечения осложнений химиотерапии являются важными задачами кардиоонкологического направления.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291 (20): 2441–7.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 54: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistyx zabolevanii v rossijskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 54: 4–12. [in Russian]
- Guo X. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 703–16.
- Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015; 121 (2): 311–9.
- Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370:2011–9. Brookes L. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data on hypertension. In: American Society of Hypertension 18th Annual Scientific Session. 2003.
- Caro J, Morales E, Gutierrez E et al. Malignant hypertension in patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 215–6.
- Rini BI, Cohen DP, Lu DR et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 763–73.
- Wijermans PW, Lubbert M, Verhoef G et al. An epigenetic approach to the treatment of advanced MDS; the experience with the DNA demethylating agent 5-aza-2-deoxycytidine (decitabine) in 177 patients. *Ann Hematol* 2005; 84 (Suppl. 1): 9–17.
- Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004; 7: 193–201.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–34.
- Oza FM, Cook AD, Pfisterer J et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–36.
- Chu TF, Rupnick MA. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–9.
- Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 601–11.
- Veronese et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY43-9006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1363–9.
- Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6 (8): 465–77.
- Mourad JJ, Des Guetz G, Debbabi H et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008; 19: 927–34.
- Ciuffetti G, Schillaci G, Innocente S et al. Capillary rarefaction and abnormal cardiovascular reactivity in hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 2297–303.
- Randall LM, Monk BJ. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 117 (3): 497–504.
- Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY43-9006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1363–9.
- Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2013.

21. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 3–30. [in Russian]
22. Maitland ML, Bakris GL, Black HR et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 596–604.
23. Рогоза А.Н., Гориева Ш.Б., Мордвинова Е.В. Возможности тонометров высокого класса точности в обеспечении дистанционного самоконтроля артериального давления. РМЖ. Кардиология. Эндокринология. 2014; 23: 1707–13. / Rogoza A.N., Gorieva Sh.B., Mordvinova E.V. Vozможnosti tonometrov vysokogo klassa tochnosti v obespechenii distantsionnogo samokontrolya arterial'nogo davleniya. RMZh. Kardiologiya. Endokrinologiya. 2014; 23: 1707–13. [in Russian]
24. Romano S, Frattini S, Ricevuto E et al. Serial measurements of NT-pro BNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. Br J Cancer 2011; 105: 1663–8.
25. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 517–22.
26. Plana JC et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2014; 27: 911–39.
27. Maitland ML, Kasza KE, Karrison TG et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. Clin Cancer Res 2009; 15 (19): 6250–7.
28. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. Curr Hypertens Rep 2007; 9: 320–8.
29. Kim JJ, Vaziri SA, Rini BI. Association of VEGF and VEGFR2 single nucleotide polymorphisms with hypertension and clinical outcome in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. Cancer 2012; 118 (7): 1946–54.
30. Rini BI, Cohen DP, Lu DR et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 763–73.
31. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. Clin Cancer Res 2011; 17: 3841–9.
32. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. Clin Colorectal Cancer 2011; 10: 151–6.
33. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. Circulation 2011; 124: 1687–91.
34. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. Am J Med 2012; 125: 14–22.
35. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. Ann Oncol 2009; 20: 807–15.
36. Graves SW, Eder JP, Schryber SM et al. Endogenous digoxin-like immunoreactive factor and digitalis-like factor associated with the hypertension of patients receiving multiple alkylating agents as part of autologous bone marrow transplantation. Clin Sci (London) 1989; 77: 501–7.
37. Berliner S, Rahima M, Sidi Y et al. Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. Cancer Invest 1990; 8: 583–6.
38. Cifkova R, Hallen H. Cyclosporin-induced hypertension. J Hypertens 2001; 19: 2283–5.
39. Rodicio JL. Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: S7–11.
40. Curtis JJ. Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine-treated hypertensive patients. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1570–4.
41. Schmidt A. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1034–7.
42. Grossman EM. Management of drug-induced and iatrogenic hypertension. In: Hypertension primer. 3rd ed. Dallas, TX: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 516–9.
43. Powe DG, Entschladen F. Targeted therapies: Using beta-blockers to inhibit breast cancer progression. Nature Rev Clin Oncol 2011; 8: 511–2.
44. Powe DG, Voss MJ, Zanker KS et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. Oncotarget 2010; 1: 628–38.
45. Gulati G, Heck SL, Hoffman P et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): primary results of a randomized, 2 x 2 factorial, placebo-controlled, double-blind clinical trial. American Heart Association 2015 Scientific Sessions; November 11, 2015; Orlando, FL. Abstract 2015-LBCT-20236-AHA.
46. TITAN (Multidisciplinary Team Intervention in Cardio-Oncology). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621659?term=cardio-oncology&rank=1>
47. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Канторова А.Ю. Коморбидность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний: проблемы диагностики кардиотоксических эффектов химио- и лучевой терапии. Терапевт. арх. 2015; 9 (87): 4–11. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kantorova A.Yu. Komorbidnost' serdechno-sosudistykh i onkologicheskikh zabolevanii: problemy diagnostiki kardiotoxicheskikh efektov khimio- i luchevoi terapii. Terapevt. arkh. 2015; 9 (87): 4–11. [in Russian]
48. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., Шарипова Г.Х. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 6–7. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kirillova M.Yu., Sharipova G.Ch. Cardioncology: management of arterial hypertension in patients with cancer on chemotherapy. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 6–7. [in Russian]
49. Chazova I.E., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Early diagnostics and prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy: a role of cardiologist. OnCO Rev 2015; 5 (4 A): 169–76.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний и отд. координации и мониторинга науч. программ ФГБУ РКНПК

Кириллова Мария Юрьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК. E-mail: register.ihd.rus@gmail.com

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд.-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

Возрастные аспекты дозирования β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии на примере применения бисопролола

М.П.Савенков^{✉1}, С.Н.Иванов², Л.Н.Штандель², А.М.Савенкова¹, З.В.Постникова²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения г. Москвы. 127006, Россия, Москва, Оружейный пер., д. 43

В связи с наличием широкого диапазона дозирования β -адреноблокаторов (β -АБ) при лечении сердечно-сосудистых заболеваний был проведен анализ распределения в реальной клинической практике стартовых и скорректированных в течение 2 нед амбулаторного или стационарного лечения доз β -АБ бисопролола у 48 больных пожилого ($56 \pm 7,9$ года) и 65 пациентов старческого ($87 \pm 6,4$ года) возраста с артериальной гипертензией на фоне хронических сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний вне их обострений. Бисопролол назначался в качестве второго-третьего дополнительного к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента, блокатору рецепторов ангиотензина II, блокатору кальциевых каналов или диуретику препарата для достижения целевого снижения артериального давления и частоты сердечных сокращений. Выявлено, что более чем у 1/2 больных пожилого возраста и более чем у 80% пациентов старческого возраста эффективная и переносимая доза бисопролола составила 2,5–1,25 мг. Определены клинические ситуации, при которых целесообразно назначение малых доз бисопролола у пожилых больных, даны рекомендации по методам контроля за проводимой терапией с акцентом на контроль за диуретическим профилем для предупреждения возможных уродинамических нарушений. Сделан вывод о необходимости обеспечения клинической практики малой лекарственной формой бисопролола 2,5 мг.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, коморбидность, бисопролол, дозирование, клинические критерии, контроль лечения.

✉ mpsavenkov@mail.ru

Для цитирования: Савенков М.П., Иванов С.Н., Штандель Л.Н. и др. Возрастные аспекты дозирования β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии на примере применения бисопролола. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 21–24.

Age aspects of β -adrenergic blocking agents dosing in arterial hypertension treatment using Bisoprolol application as an example

M.P.Savenkov^{✉1}, S.N.Ivanov², L.N.Shtandel², A.M.Savenkova¹, Z.V.Postnikova²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Hospital for Veterans of Wars №2 of the Department of Health of Moscow. 127006, Russian Federation, Moscow, Oruzheyni per., d. 43

We analyzed the correlation between the starting dose and the corrected one within 2 weeks of outpatient or inpatient treatment of Bisoprolol (β -AB) in 48 elderly (mean age 56 ± 7.9 years old) and 65 senile (mean age 87 ± 6.4 years old) patients with arterial hypertension associated with chronic cardiovascular and bronchopulmonary diseases in remission in clinical practice due to the presence of the wide range of β -adrenergic blocking agents (β -AB) dosing in the treatment of cardiovascular diseases. Bisoprolol was prescribed as the second or third additional agent in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, calcium channel blocker and diuretic to low to target blood pressure and to slow the heart rate. We revealed that effective and tolerated dose of Bisoprolol was 1.25–2.5 mg in more than 1/2 of elderly patients and more than 80% of senile patients. We identified the clinical situations where low doses of Bisoprolol should be prescribed in elderly patients, and the recommendations on managing the therapy with the focus on monitoring diuretic profile to prevent possible urodynamic disorders. We made the conclusion showing the need of lowest dosage of Bisoprolol (2.5 mg) application in clinical practice.

Key words: arterial hypertension, advanced age, comorbidity, Bisoprolol, dosing, clinical criteria, treatment monitoring.

✉ mpsavenkov@mail.ru

For citation: Savenkov M.P., Ivanov S.N., Shtandel L.N. et al. Age aspects of β -adrenergic blocking agents dosing in arterial hypertension treatment using Bisoprolol application as an example. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 21–24.

С момента первого клинического применения β -адреноблокатора (β -АБ) пропранолола прошло чуть более 50 лет. За прошедшее время были детально изучены симпатоадреналовые механизмы сердечно-сосудистых заболеваний, получены данные о тканевой, органной и сосудистой специфичности рецепторного (β_1 , β_2 , α и др.) аппарата, а также разработан и внедрен в клиническую практику целый перечень β -адренергических препаратов с разной длительностью действия, кардиоселективностью (метопролол, атенолол, бетаксолол и бисопролол и др.) и вазодилаторной активностью (карведилол, небиволол).

Проведенные клинические и экспериментальные исследования, описанные в целом ряде аналитических обзоров [1–4], показали, что лечебное воздействие β -АБ проявляется в виде:

- **снижения повышенного артериального давления** – АД (антигипертензивный эффект) за счет уменьшения сердечного выброса, активности ренин-ангиотензиновой системы и центральных адренергических влияний;
- **антиишемического действия** за счет гемодинамической разгрузки сердца (снижение частоты сердечных сокращений – ЧСС, АД и силы сокращения миокарда), а также

улучшения коронарной перфузии за счет удлинения диастолы;

- **пульсурежающего и антиаритмического эффекта** за счет уменьшения синусового автоматизма, проведения по атриовентрикулярному узлу и эктопической активности в результате удлинения процессов деполяризации и рефрактерных периодов. В качестве дополнительных механизмов терапевтического воздействия β -АБ рассматриваются антиагрегантный и антисклеротический (мембраностабилизирующий, антипролиферативный и антиоксидантный) эффекты, уменьшение кардиотоксических эффектов катехоламинов и улучшение барорефлекторной функции. Выявленные различия по растворимости β -АБ в биологических средах позволили более эффективно применять препараты с учетом коморбидных состояний. Так, липофильные (жирорастворимые) препараты обладают высокой биодоступностью, метаболизируются в печени, хорошо проникают через биологические мембраны, в том числе – гематоэнцефалический барьер. Гидрофильные (водорастворимые) препараты выделяются в основном почками и не способны проходить через гематоэнцефалический барьер.

Важную роль в эволюции рекомендаций по клиническому применению β -АБ сыграла доказательная медицина. С помощью многоцентровых исследований была подтверждена необходимость применения β -АБ для предотвращения инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти, уменьшения частоты эпизодов ишемии, снижения смертности у больных стабильной стенокардией, артериальной гипертензией (АГ), перенесших ИМ, при хронической сердечной недостаточности и наличии мерцательной аритмии [4].

В большинстве исследований применение β -АБ начиналось с минимальных дозировок с последующим их увеличением до максимально переносимых величин, которые, как правило, превышали стартовые в 3–4 раза. Эти дозировки рекомендовались для клинического применения, однако на практике они нередко не достигались в связи с определенным консерватизмом врачей, в том числе связанным с опасением побочных эффектов. Развитие последних являлось причиной снижения приверженности больных лечению. Наиболее полно нежелательные эффекты β -АБ приведены в экспертном согласительном документе по блокаторам β -адренергических рецепторов. В этом документе справедливо отмечено, что β -АБ применяются только в тех случаях, когда эффект от терапии перекрывает его риск [2].

К одним из наиболее распространенных β -АБ, успешно применяющихся на практике, относится препарат бисопролол. По данным российского фармако-эпидемиологического исследования ПИФАГОР IV (2013–2014 гг.), почти в каждом пятом случае (18,9%) лечения пациентов с АГ назначался β -АБ, причем каждым третьим (30,2%) в этой группе был препарат бисопролол [5].

К фармакологическим преимуществам бисопролола относятся высокая кардиоселективность, амфифильные свойства, позволяющие препарату растворяться как в липидах, так и в воде, высокая 90% биодоступность, отсутствие зависимости от приема пищи, достаточно быстрое (пик концентрации в крови через 3 ч после перорального приема) и вместе с тем длительное, до 24 ч, действие, а также двойной путь печеночно-почечной метаболизации и выведения. Дозозависимая линейная фармакокинетика бисопролола обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата при однократном суточном приеме без необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек и ограничения применения при широком спектре коморбидных состояний при условии адекватного дозирования препарата [6–8].

Проведенные многоцентровые исследования подтвердили антигипертензивные свойства бисопролола, а также показали, что при его применении снижаются частота и длительность приступов стенокардии, предотвращается развитие и уменьшается смертность от ИМ, достигается антиаритмическое воздействие и уменьшается риск внезапной смерти, улучшаются контроль симптомов и прогноз хронической сердечной недостаточности [9, 10]. Избирательное воздействие бисопролола на β_1 -адренорецепторы значительно снижает риск развития побочных эффектов, связанных в первую очередь с блокадой β_2 -адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов и бронхов. Эти эффекты имеют дозозависимый характер, в связи с чем в целях достижения максимально безопасного терапевтического эффекта рекомендуется применять бисопролол в начальной минимальной дозировке, постепенно повышая ее под контролем ЧСС и АД с интервалами не менее чем 2 нед.

Лечение больных АГ рекомендуется начинать с дозы бисопролола 5 мг, а у пациентов пожилого возраста и при хронической сердечной недостаточности – 1,25–2,5 мг, и лишь при подтверждении удовлетворительной переносимости терапии доза бисопролола может быть постепенно

Таблица 1. Распределение исходных и скорректированных дозировок бисопролола у больных АГ пожилого возраста (n=48)

Дозы, мг	Частота назначения			
	Исходная доза		Скорректированная доза	
	абс.	%	абс.	%
2,5	15	31,2	25	52,1
5	33	68,8	18	37,5
7,5	–	–	3	6,2
10	–	–	2	4,2

Таблица 2. Распределение исходных и скорректированных дозировок бисопролола у больных АГ старческого возраста (n=65)

Дозы, мг	Частота назначения			
	Исходная доза		Скорректированная доза	
	абс.	%	абс.	%
1,25	–	0	15	23,1
2,5	44	67,7	38	58,4
5	21	32,3	10	15,4
7,5	–	–	2	3,1
10	–	–	–	–

увеличена до 10 мг. Таким образом, в клинической практике распределение терапевтических дозировок находится в 8-кратном терапевтическом диапазоне от 1,25 до 10 мг. В последние годы β -АБ сохранили ведущие позиции при лечении АГ, однако энтузиазм их применения в связи с возможными нежелательными эффектами значительно уменьшился. При терапии АГ бисопролол, как правило, применяется в комбинации с тиазидовым диуретиком или в виде дополнительного средства к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), или блокатору рецепторов ангиотензина II (БРА), или блокатору кальциевых каналов (БКК) [3, 5]. Все более активное использование комбинированной фармакотерапии АГ, увеличивающийся возраст больных и расширение коморбидности определили наметившуюся тенденцию к уменьшению терапевтических дозировок бисопролола. В этой связи практический интерес представляет распределение в реальной клинической практике эффективных и безопасных дозировок бисопролола, особенно в проблемных возрастных группах пациентов.

С этой целью нами были проанализированы результаты лечения бисопрололом двух групп больных АГ разных возрастов. В первую группу вошли 48 пациентов с АГ (36 женщин и 12 мужчин) пожилого возраста ($56 \pm 7,9$ года) с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском. Из исследования были исключены больные с острой коронарной патологией, тяжелой сердечной, печеночной и почечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом. Бисопролол назначался в качестве второго-третьего дополнительного к ИАПФ, БРА, БКК или диуретику препарата для достижения целевого снижения АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) и ЧСС (≥ 60 уд/мин), а также профилактики вегетативных нарушений и сердечной недостаточности. Аналогичным образом и с аналогичной целью бисопролол был применен во 2-й группе, в которую вошли 65 пациентов, также преимущественно женщины ($n=55$), старческого возраста ($87 \pm 6,4$ года). Больные 1-й группы лечились амбулаторно, 2-й – стационарно. Стартовые дозы бисопролола колебались от 2,5 до 5 мг и назначались с учетом исходных гемодинамических параметров (АД и ЧСС) и базисной антигипертензивной терапии. Коррекция дозировок с учетом изменения ЧСС, АД и развития побочных эффектов осуществлялась на протяжении первых 2 нед приема бисопролола. Распределение исходных и

скорректированных дозировок бисопролола представлено в табл. 1, 2.

В соответствии с инструкцией по применению стартовые дозы бисопролола составили у пожилых больных 2,5 и 5,0 мг. Лишь у 5 пациентов потребовалось их увеличение до 7,5 мг (3 больных) и 10 мг (2 больных) для эффективного урежения пульса и снижения эктопической активности миокарда. У 1/4 больных исходная доза бисопролола 5 мг была снижена вдвое до 2,5 мг без ущерба для терапевтического эффекта, при этом удалось исключить первично развившиеся нежелательные эффекты в виде брадикардии (3 пациента), артериальной гипотонии и физической слабости (4 больных), уродинамических расстройств (4 пациента). Перераспределение дозировок бисопролола в группе пожилых больных представлено в табл. 1.

В группе пациентов старческого возраста стартовые дозы бисопролола были значительно меньше и в основной массе не превышали 2,5 мг (см. табл. 2). Уменьшение дозировок бисопролола было связано с большим риском развития побочных эффектов лечения на фоне сопутствующей патологии, наличия тенденции к брадикардии, лабильности АД, кашля с бронхообструкцией и других состояний, ограничивающих применение β -АБ. По этим же причинам при подборе терапии возникла необходимость дальнейшего уменьшения терапевтической дозы бисопролола у большинства (81,5%) больных до 1,25–2,5 мг (см. табл. 2). Лидерами среди причин вынужденного снижения терапевтической дозы бисопролола были развитие брадиаритмии ($n=28$), физическая слабость и головокружение ($n=18$), увеличение бронхообструкции ($n=15$), уродинамические нарушения ($n=12$). На фоне уменьшения дозы бисопролола выраженность перечисленных нежелательных эффектов снижалась без ущерба для основного терапевтического воздействия.

Таким образом, более чем у 1/2 пациентов пожилого возраста и более чем у 80% больных старческого возраста эффективная и переносимая доза бисопролола составила 2,5–1,25 мг. У 1 пациента пожилого возраста и 3 больных старческого возраста коррекция дозы бисопролола не привела к уменьшению выраженности развившихся на стартовой дозе нежелательных эффектов, в связи с чем применение бисопролола было прекращено.

При назначении бисопролола учитывались противопоказания к его использованию в виде: острой и декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, атриовентрикулярной блокады 2–3-й степени без электрокардиостимуляции, синдрома слабости синусового узла, выраженной брадикардии ($ЧСС < 60$ уд/мин), артериальной гипотензии (систолическое АД < 100 мм рт. ст.), тяжелой бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, выраженного нарушения периферического артериального кровообращения, наличия феохромоцитомы без приема α -АБ, метаболического ацидоза, гиперчувствительности к компонентам препарата.

Проведенный клинический анализ позволил определить следующие клинические ситуации, при которых лечение больных целесообразно проводить в малых дозах бисопролола 1,25–2,5 мг:

- пожилой и старческий возраст;
- применение антигипертензивной комбинации из 3 препаратов и более;
- наклонность к брадиаритмии;
- профилактика тахикардии;
- наличие кашля с признаками бронхообструкции;
- наклонность к ангиоспазмическим, в том числе метеозависимым реакциям;
- распространенный атеросклероз церебральных и периферических артерий;
- уродинамические нарушения (уробообструкция, недержание мочи);
- артериальная гипо-/гипертония у женщин.

Учитывая возрастные особенности, многочисленность и повышенный риск сопутствующих заболеваний, комбинированное лечение пациентов пожилого и, особенно, старческого возрастов, в том числе с применением β -АБ, необходимо осуществлять под более тщательным контролем АД, ЧСС, функции внешнего дыхания и диуреза. Первые три показателя являются традиционными для оценки эффективности и безопасности лечения β -АБ. Оценка диуретической реакции, в частности определение суточного ритма потребления жидкости и выделения мочи, практическими врачами явно недооценивается. β -АБ, в частности бисопролол, обладают свойством стимулировать детрузор мочевого пузыря и тем самым могут усиливать уродинамические нарушения в виде усиления уробообструкции у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы или недержанием мочи у женщин [11–13]. Особо важное значение эти механизмы приобретают в случаях комбинированного применения β -АБ с диуретиками для терапии АГ и хронической сердечной недостаточности. Уменьшение терапевтической дозировки бисопролола до 1,25–2,5 мг снижает риск развития уродинамических нарушений у пожилых пациентов.

Таким образом, подводя итоги проведенного исследования, можно сделать заключение о том, что в реальной клинической практике отмечается тенденция к расширению назначения малых доз бисопролола 1,25–2,5 мг, это связано с увеличением возраста больных, ростом коморбидности и расширением применения бисопролола в составе комплексной многокомпонентной терапии. Достижаемое при этом эффективное воздействие на целевые гемодинамические показатели сопровождается снижением риска развития побочных эффектов и улучшением приверженности пациентов лечению. Складывающаяся ситуация обосновывает необходимость расширения производства и применения на практике лекарственных форм бисопролола в меньшей дозировке, в частности 2,5 мг. В этой связи следует приветствовать появление на отечественном фармацевтическом рынке препарата бисопролола в дозировке 2,5 мг Бидоп® Кор («Гедеон Рихтер»). У отечественных врачей была возможность оценить на практике высокое качество и экономичность лечения препаратом Бидоп® в дозировках 5 и 10 мг. Внедрение препарата Бидоп® Кор делает более удобным применение бисопролола в малых дозах, что расширит его использование у широкого круга проблемных больных, в том числе пожилого и старческого возрастов.

Литература/References

1. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: β -blockers. Progress in Cardiovasc Dis 2004; 47 (1): 11–33.
2. Документ о согласии экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 1: 99–124. / Dokument o soglasenii ekspertov po blokatoram β -adrenergicheskikh retseptorov. Rabochaia gruppа Evropeiskogo obshchestva kardiologov po beta-blokatoram. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2005; 1: 99–124. [in Russian]
3. Жернова Ю.В., Чазова И.Е. Роль β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертонии: что мы знаем сегодня. Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 10–8. / Zhenanova Yu.V., Chazova I.E. The role of beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: what do we know today. Sytemic Hypertension. 2015; 12 (1): 10–8. [in Russian]
4. Бубнова М.Г., Поддубская Е.А. Современные позиции β -адреноблокаторов в кардиологической практике с позиции медицины доказательств. КардиоСоматика. 2011; 2 (2): 99–104. / Bubnova M.G., Poddubskaya E.A. Current position of beta-blockers in cardiology practice from the standpoint of medical evidence. Cardio-somatics. 2011; 2 (2): 99–104. [in Russian]
5. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 12 (1):

- 19–25. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. Pharmacoeconomics of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). Systemic Hypertension. 2015; 12 (1): 19–25. [in Russian]
6. Leopold G, Kutz K. Bisoprolol: pharmacokinetic profile. Rev Contemp Pharmacother 1997; 8: 35–43.
7. Сидоренко Б.А., Затеишников Д.А., Евдокимова М.А. β-Блокаторы в практике кардиолога: место бисопролола. Рус. мед. журн. 2005; 13 (11): 775–9. / Sidorenko B.A., Zateishnikov D.A., Evdokimova M.A. β-Blokatory v praktike kardiologa: mesto bisoprolola. Rus. med. zhurn. 2005; 13 (11): 775–9. [in Russian]
8. Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных β-блокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями. Рус. мед. журн. 2004; 12 (12): 721–5. / Ostroumova O.D. Vozmozhnosti primeneniia vysokoselektivnykh β-blokatorov u bol'nykh s soputstvuiushchimi zabolevaniiami. Rus. med. zhurn. 2004; 12 (12): 721–5. [in Russian]
9. Куприна А.А., Белоусов Ю.Б., Соколов А.А., Манешина О.А. Клиническая ценность селективного бета-адреноблокатора бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции медицины, основанной на доказательствах. Фарматека. 2007; 19: 19–22. / Kuprina A.A., Belousov Ju.B., Sokolov A.A., Maneshina O.A. Klinicheskaia tsennost' selektivnogo beta-adrenoblokatora bisoprolola v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevanii s pozitsii meditsiny, osnovannoi na dokazatel'stvakh. Farmateka. 2007; 19: 19–22. [in Russian]
10. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (1): 103–7. / Lukina Ju.V., Martsevich S.Iu. Bisoprolol – vysokoselektivnyi beta-adrenoblokator s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2010; 6 (1): 103–7. [in Russian]
11. Sein Anand J, Chodorowski Z, Hajduk A. Repeated intensification of lower urinary tract symptoms in the patient with benign prostatic hyperplasia during bisoprolol treatment. Przegl Lek 2005; 62 (6): 522–3.
12. Tsujii T, Azuma H, Yamaguchi T, Oshima H. A possible role of decreased relaxation mediated by beta-adrenoceptors in bladder outlet obstruction by benign prostatic hyperplasia. Br J Pharmacol 1992; 107 (3): 8036.
13. Li G, Li K, Li Z, Wang P. Age-dependent changes in beta-adrenoceptor function in human detrusors and possible mechanisms. Chin Med J (Engl) 2003; 116 (10): 1511–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савенков Михаил Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: mpsavenkov@mail.ru

Иванов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ ГВБ №2, доц. каф. клин. функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Штандель Лидия Николаевна – врач-терапевт ГБУЗ ГВБ №2

Савенкова Анна Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Постникова Зоя Валерьевна – врач-терапевт ГБУЗ ГВБ №2

Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов

Д.И.Трухан^{✉1}, Ю.М.Поздняков²

¹ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12;

²Московский областной кардиологический центр. 140180, Россия, Московская обл., Жуковский, ул. Фрунзе, д. 1

В статье обсуждаются актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. В качестве примера приведены этапы выбора с позиций рациональной фармакотерапии диуретика для лечения артериальной гипертензии. Рассмотрены положительные и отрицательные стороны 2 стратегий комбинированной терапии: применения произвольной (нефиксированной) комбинации 2 препаратов и фиксированных комбинаций в 1 таблетке.

Ключевые слова: рациональная фармакотерапия, кардиология, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, диуретики, индапамид, Индап.

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 25–31.

Actual aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. Pros and cons fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs

D.I.Trukhan^{✉1}, Yu.M.Pozdnyakov²

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12;

²Moscow Regional Cardiological Center. 140180, Russian Federation, Moscow Region, Zhukovsky, ul. Frunze, d. 1

The article discusses the relevant aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. As an example, lists the steps of selecting from the standpoint of rational pharmacotherapy diuretic for treatment of arterial hypertension. Reviewed the pros and cons of 2 strategies of combination therapy: application of an arbitrary (non-fixed) combinations of 2 drugs and fixed combinations in a single tablet.

Key words: rational pharmacotherapy, cardiology, arterial hypertension, combination therapy, diuretics, indapamide, Indap.

✉dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. Actual aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. Pros and cons fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 25–31.

Под рациональной фармакотерапией, в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения, понимается назначение пациентам лекарственных средств, соответствующих клинической ситуации, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на адекватный период времени и по наименьшей стоимости для пациентов и общества [1].

Выбор лекарственного препарата является одним из ключевых в сфере рациональной фармакотерапии и включает несколько последовательных этапов [1–3], которые проходит каждый врач при выборе терапии:

- I – выбор группы препаратов;
- II – выбор препарата внутри группы;
- III – выбор препарата с конкретным названием (оригинальный препарат или генерик);
- IV – выбор конкретного генерика.

К основным критериям, определяющим выбор лекарственного препарата, относятся его эффективность и безопасность. Значимым критерием, определяющим приверженность пациента назначенной врачом лекарственной терапии, особенно при необходимости длительного приема (например, антигипертензивной терапии), является ценовая доступность лекарственного препарата.

Коморбидность

С лекарственной безопасностью на сегодняшний день тесно связана и проблема XXI в. – коморбидность. В связи с совершенствованием диагностических возможностей уже сложно говорить о наличии у пациента одного заболевания – в большинстве клинических случаев присутствует сопутствующая патология. Коморбидность (от лат. со – вместе + morbus – болезнь) – наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно помимо текущего заболевания

и всегда отличается от него. Проблема коморбидности в последнее десятилетие широко изучается в различных аспектах у разных категорий пациентов [4–8]. К основным причинам коморбидности относятся: анатомическая близость пораженных болезнью органов; единый патогенетический механизм нескольких болезней; временная причинно-следственная связь между болезнями; одна болезнь как осложнение другой. К этим причинам целесообразно отнести еще одну: болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни [8].

В качестве примера можно привести широко используемый в кардиологической практике тиазидный диуретик гидрохлоротиазид. В феврале 2012 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США на основании анализа полученных сведений о безопасности препарата приняло решение о внесении новых предостережений в инструкцию по медицинскому применению гидрохлоротиазида. Так, в послерегистрационном периоде появилась информация о том, что гидрохлоротиазид может вызывать острую транзиторную миопию и острую закрытоугольную глаукому. Симптомы развития этих нежелательных побочных реакций включают снижение зрения, боль в глазах и могут развиваться через несколько часов или недель после начала применения препарата. Необходимо помнить о существующем риске развития полной утраты зрения при несвоевременном или неадекватном лечении закрытоугольной глаукомы, поэтому в ряде случаев для купирования данного осложнения лекарственной терапии может потребоваться проведение хирургического вмешательства [9, 10].

Изменения со стороны органа зрения могут часто отмечаться при приеме амиодарона: в эпителии роговицы возникают микроотложения (пигментная кератопатия), состоящие из сложных липидов, включая липофусцин, они

Таблица 1. Антигипертензивная терапия в профилактике инсульта [15]

Препарат	Исследование	Снижение риска развития инсульта, %
Нифедипин ГИТС	ACTION [16]	22
Нитрендипин	SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) [17, 18]	42
Лозартан	LIFE [19]	25
Кандесартан	SCOPE [20]	28
Индапамид	PATS [21]	29
Индапамид/периндоприл	PROGRESS [22]	43
Амлодипин/периндоприл	ASCOT [23]	23

обычно ограничены областью зрачка, не требуют прекращения лечения и исчезают после отмены препарата. Однако на фоне терапии амиодароном отмечались и случаи развития неврита зрительного нерва/зрительной нейропатии. Поскольку неврит зрительного нерва может приводить к слепоте, то при появлении нечеткости зрения или снижении остроты зрения рекомендуется провести полное офтальмологическое обследование, включая офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию сетчатки и зрительного нерва, фундоскопию, и в случае выявления неврита зрительного нерва прекратить прием амиодарона [10, 11]. Вместе с тем изменения со стороны органа зрения относятся к числу не самых серьезных проблем, связанных с приемом амиодарона – одновременно одного из самых эффективных антиаритмических средств и самых небезопасных лекарственных препаратов. В 51% случаев применения амиодарона выявляется сопутствующая патология щитовидной железы, т.е. амиодарон выявляет скрытую дисфункцию щитовидной железы. Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз или тиреотоксикоз возникает в 1–5% случаев. Общая частота нежелательных эффектов (фотодерматоз, пигментная кератопатия, пневмонит, гепатит, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, неврологическая симптоматика и т.д.) при применении амиодарона колеблется от 17 до 70% [7]. Кроме этого, увеличивается число сообщений о развитии у пациентов DRESS-синдрома (лихорадка, сыпь, эозинофилия, аденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, легочный фиброз) [12, 13].

Лекарственная терапия может не только способствовать развитию коморбидных состояний, но и, напротив, предотвращать их развитие. В качестве одного из наиболее наглядных примеров можно привести выраженный профилактический эффект антигипертензивной терапии в предотвращении развития мозгового инсульта.

Мозговой инсульт является третьей по частоте причиной смерти (после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний) в мире. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) 2013 г. для профилактики мозгового инсульта рекомендуют использовать любую из 5 современных групп антигипертензивных препаратов [14], однако анализ результатов целого ряда исследований (табл. 1) свидетельствует, что наибольшее снижение риска развития мозгового инсульта отмечается при монотерапии нитрендипином или комбинированной терапии (индапамид + периндоприл).

Нитрендипин на сегодняшний день является единственным блокатором медленных кальциевых каналов, обладающим доказанным церебропротективным действием. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association, 2011) нитрендипин является препаратом первого выбора для профилактики вторичных инсультов. Нитрендипин предупреждает возникновение и прогрессирование цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств, особенно при раннем включении его в схему лечения. Появление на россий-

ском фармацевтическом рынке препарата нитрендипина – Нитримед® (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика) дает возможность оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией (АГ). Перспективным представляется в этом плане комбинированная терапия Нитримед® + индапамид.

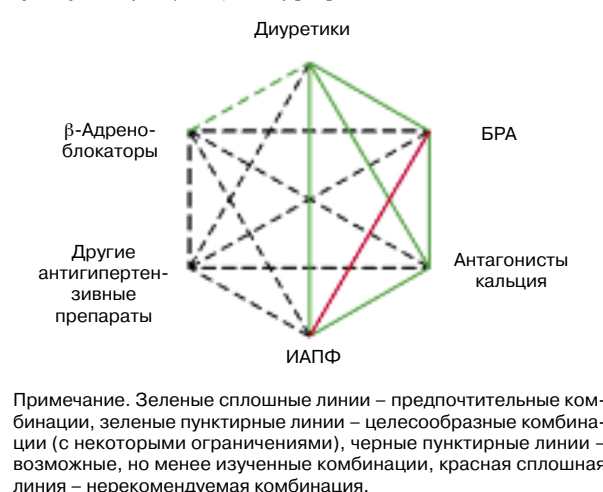
Выбор антигипертензивного препарата с позиций рациональной фармакотерапии

Рассмотрим этапы выбора лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии на примере выбора диуретика для моно- и комбинированной терапии АГ.

I этап. Выбор группы антигипертензивных препаратов: диуретики

Эксперты ESC считают, что лечение АГ можно начинать с любого антигипертензивного препарата 5 основных групп. В рекомендациях США (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – JNC 7) было отмечено, что первым препаратом для лечения АГ должен быть диуретик, если нет специальных показаний для других антигипертензивных препаратов [24]. Авторы рекомендаций JNC 8 настаивают на продолжении применения антигипертензивных схем у пациентов в рамках требований и алгоритмов прежних рекомендаций JNC 7, подтвердивших клиническую эффективность. Так, в JNC 8 отмечается, что у пациентов с АГ (за исключением негроидной расы) в качестве стартовой терапии следует применять тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики, блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), а в популяции негроидной расы стартовую антигипертензивную терапию следует проводить с применением тиазидных (и тиазидоподобных) диуретиков или БКК [25, 26].

Рис. 1. Предпочтительные комбинации антигипертензивных препаратов (ESH/ESC, 2013) [14].



Диуретики в США в 1997–2012 гг. являются наиболее используемой группой антигипертензивных препаратов (число пациентов, принимающих диуретики, увеличилось с 24 до 30%, в то время как применение БКК сократилось с 27 до 18%) [27].

При проведении комбинированной антигипертензивной терапии наиболее предпочтительными являются комбинации (рис. 1) диуретика с ИАПФ или БРА с селективным БКК, а также комбинации ИАПФ+БКК, БРА+БКК [14].

Достаточно часто развитие АГ может быть следствием увеличения сердечного (минутного) объема сердца вследствие возрастания внутрисосудистого объема жидкости (обусловленного задержкой натрия в организме), что является патогенетическим основанием для применения диуретиков в качестве антигипертензивных препаратов. Диуретики занимают особое место среди 5 основных групп, поскольку они применяются при лечении АГ значительно дольше [28–31], чем другие антигипертензивные препараты, а именно с конца 1950-х годов.

Диуретики объединяют несколько подгрупп препаратов с разным механизмом действия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики с учетом особенностей их ренальных эффектов можно условно разделить на два поколения. I поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид, бендрофлуметиазид, политиазид и др.) и хлорталидон, II поколение – производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон). В инструкции петлевого диуретика торасемида отмечена возможность применения малых доз препарата (2,5 мг) для лечения АГ, но в рекомендациях по лечению АГ указания о возможности использования торасемида для регулярного лечения АГ на сегодняшний день отсутствуют [14, 25, 32].

II этап. Выбор препарата внутри группы: индапамид

В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. [14] выбор диуретика для лечения АГ ограничен 3 препаратами: гидрохлоротиазид, хлорталидон и индапамид. В Российской Федерации возможности выбора диуретика для лечения АГ ограничиваются в основном 2 препаратами: гидрохлоротиазидом и индапамидом, поскольку хлорталидон присутствует только в составе нескольких комбинированных препаратов.

Материалы метаанализа, представленные на Европейском конгрессе по АГ в июне 2009 г., указывают на недостаточную антигипертензивную активность гидрохлоротиазида [33]. На фоне монотерапии гидрохлоротиазидом в дозах,

превышение которых не рекомендуется (12,5–25 мг), по результатам суточного мониторинга артериального давления (АД) отмечался явно недостаточный антигипертензивный эффект гидрохлоротиазида в сравнении с другими классами препаратов как по систолическому, так и по диастолическому АД, что позволило авторам поставить под сомнение возможность использования гидрохлоротиазида для монотерапии в качестве препарата первой линии для лечения АГ.

Тиазидоподобный диуретик индапамид, синтезированный в 1974 г., до настоящего времени избежал критики [29, 30]. Индапамид относится к тиазидоподобным диуретикам, обладает натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, и дополнительными вазодилатирующими свойствами [34, 35].

Натрийуретическое действие индапамида осуществляется в кортикальном отделе нефрона – проксимальном отделе дистального канальца, а также, возможно, в проксимальном отделе канальцев. Антигипертензивный эффект индапамида обусловлен, с одной стороны, натрийуретическим действием, которое устраняет перегрузку сосудистой стенки натрием и уменьшает ее гиперреактивность к различным вазопрессорным агентам (катехоламинам, ангиотензину II и др.), с другой – прямым сосудорасширяющим действием благодаря блокированию медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышению синтеза простагличина в сосудистой стенке и простагличина E₂ в почках и подавлению синтеза эндотелийзависимого сосудосуживающего фактора [36–40].

Следовательно, индапамид наряду со свойствами классического тиазидного диуретика обладает и свойствами БКК, что благодаря «двойному» механизму реализации антигипертензивного эффекта и предопределяет его более высокую эффективность и органопroteкцию при АГ [28–31].

Было проведено большое число международных и отечественных клинических исследований по оценке антигипертензивной эффективности, органопroteктивных свойств и влияния на риск развития осложнений диуретика индапамида в монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, в основном с ИАПФ [41–44] и антагонистами кальция [45, 46].

Индапамид практически не оказывает влияния на экскрецию калия, уровни глюкозы, холестерина и мочевой кислоты в крови. Метаболическая безопасность и высокая эффективность применения индапамида в обычной (2,5 мг) и в ретардированной форме (1,5 мг), в том числе и у проблем-

ных пациентов – с АГ и сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом и у пациентов пожилого возраста – подтверждена результатами международных и российских исследований NESTOR [47, 48], PROGRESS [22], ADVANCE [49], HYVET [50], MINOTABP [51], APOLLO-2 [52], ЭПИГРАФ [42, 43] и ряда других.

В исследовании PATS [53] отмечено, что в группе пациентов, принимавших индапамид, частота повторных нарушений мозгового кровообращения была на 29% ниже в сравнении с группой плацебо. В исследовании PROGRESS [22] достоверное снижение вероятности развития повторного инсульта на 43% было получено только в группе пациентов, принимавших индапамид в дозе 2,5 мг в комбинации с периндоприлом, в то время как в группе монотерапии периндоприлом достоверного снижения риска инсульта не отмечалось.

Изучение затратной эффективности применения антигипертензивных препаратов позволяет выявлять их экономические преимущества. Так, при ретроспективном фармакоэкономическом анализе нескольких крупных рандомизированных клинических исследований: LIVE [54], TONMS [55], PRESERVE [56], NESTOR [47, 48] – индапамид показал лучшие коэффициенты затратной эффективности в сравнении с наиболее часто назначаемыми антигипертензивными препаратами из разных классов в оценке не только степени снижения АД, но и регресса гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии.

Таким образом, индапамид, имеющий самый лучший метаболический профиль среди диуретиков, доказанные органопротективные свойства и благоприятно влияющий на прогноз, сохраняет прочные позиции как в моно-, так и в комбинированной терапии АГ [29–31, 57, 58].

III этап. Выбор препарата с конкретным названием (оригинальный препарат или генерик): генерик

Наиболее обсуждаемым этапом в последние десятилетия является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком, содержащими в своей основе одно и то же действующее вещество [2, 3, 8, 59–63]. Диаметрально противоположные мнения по этому вопросу в сочетании с противоречиями мирового фармацевтического рынка, как и всей мировой экономики, позволяют рассматривать эту дилемму если не вечной, то актуальной еще на протяжении достаточного длительного промежутка времени.

Международное непатентованное наименование, которым сегодня уверенно пользуются при составлении нормативно-правовой базы, а также среди некоторых представителей фармацевтического бизнеса, отнюдь не является критерием взаимозаменяемости лекарственных препаратов [2, 3, 8]. К общепринятым доказательствам эквивалентности лекарственных препаратов относятся [59, 64]: 1) сравнение фармацевтической эквивалентности (тесты на растворимость *in vitro*); 2) сравнение фармакокинетической эквивалентности (изучение биоэквивалентности на здоровых добровольцах); 3) сравнение терапевтической эквивалентности.

Представляется обоснованной точка зрения Российского кардиологического общества о необходимости проведения для наиболее часто используемых генериков ограниченных, но строго спланированных научных исследований их терапевтической эквивалентности [1, 59, 60, 64–66].

Понятие эквивалентности является одним из важнейших, но далеко не единственным критерием качества при сравнении генериков с оригинальными препаратами. Формальные требования для производства не только генериков, но и оригинальных лекарственных препаратов должны быть сходными и соответствовать принципам и

Рис. 2. Фармакоэкономическая эффективность использования генерика индапамида Индап® в сравнении с обычной и ретардированной лекарственной формой оригинального препарата (Арифон® и Арифон® ретард) [94].



правилам надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP) [2, 8].

Целью генериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [61, 63]. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов. В отчете, опубликованном Ассоциацией производителей и дистрибьюторов генериков США, отмечено, что с 2005 г. генерики позволили США сэкономить 1,68 трлн дол. Так, в 2005 г. применение генериков сократило траты американских пациентов на 87 млрд дол. США, а в 2014 – более чем на 254 млрд дол. США [67].

Поэтому, выбирая «генерик» при ответе на вопрос «Оригинальный препарат или генерик?», необходимо подчеркнуть, что речь идет о фармацевтически, фармакокинетически и терапевтически эквивалентном оригинальному препарату генерике, произведенном в соответствии со стандартами GMP.

IV этап. Выбор конкретного генерика: Индап®

Выбор конкретного генерика обусловлен тем, что на сегодняшний день Индап® (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика) является единственным генериком индапамида, который соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам [59–61, 65, 66]:

- производится на территории Евросоюза на современном производстве, сертифицированном в соответствии со стандартами GMP и ISO (International Organization for Standardization);
- зарегистрирован в 20 странах, в том числе в 6 странах Евросоюза;
- имеет подтверждение био- и терапевтической эквивалентности обеим формам оригинального препарата;
- имеет большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований.

Терапевтическая эквивалентность генерика Индап® в сравнении с обычной (Арифон®) и ретардной формой (Арифон ретард®) оригинального препарата доказана в многоцентровом российском исследовании [68, 69], проведенном в соответствии с дизайном, рекомендованным Всероссийским научным обществом кардиологов/Российским кардиологическим обществом для проведения сравнительных клинических исследований оригинального препарата и генерика [1, 59].

На фоне монотерапии Индапом, Арифоном и Арифоном ретард целевые уровни АД были достигнуты у 50,0%,

54,5% и 46,7% пациентов соответственно, тогда как комбинированная терапия (с добавлением лизиноприла в дозе 10 мг) способствовала увеличению частоты нормализации АД: 82,8%, 87,5% и 76,7% соответственно. Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами выявлено не было [68, 69].

Результаты исследования позволили заключить, что «назначение в повседневной клинической практике препарата Индап®, для которого, наряду с хорошими данными по биоэквивалентности, имеются также объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, можно считать вполне оправданным, если врач выбирает для лечения артериальной гипертензии индапамид» [69].

Успешный опыт использования препарата Индап® в России в течение 20 лет, данные широкомасштабных проектов с длительным наблюдением пациентов, проведенным практически во всех регионах РФ и других странах [8, 28, 30, 41, 46, 59, 62, 65, 66, 68–90], свидетельствуют о его метаболической нейтральности, наличии органопротективных свойств и высокой антигипертензивной эффективности, в том числе и у проблемных пациентов (с АГ и сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом, у пациентов пожилого возраста). О высокой эффективности применения качественных генериков для лечения АГ, как в виде монотерапии, на примере генерического препарата индапамида – Индап®, так и в составе комбинированной терапии, свидетельствуют результаты открытого многоцентрового проспективного исследования под эгидой Национального общества профилактической кардиологии ПЕРСПЕКТИВА [2, 3, 8, 15, 62, 91–98].

Стоимость лекарственного препарата. Безусловно, стоимость лекарственного препарата должна приниматься во внимание, но она никогда не должна доминировать над эффективностью, переносимостью и безопасностью у конкретного больного. Терапия Индапом доступна большинству пациентов России (средняя стоимость – около 3 руб./сут), она в 3 раза дешевле, чем лечение оригинальным препаратом. Наличие полной информации о качестве производства генерика, его фармакологической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности оригинальному препарату делают обоснованным проведение фармакоэкономического анализа для определения экономических преимуществ генерика (рис. 2).

Комбинированная антигипертензивная терапия

В соответствии с современным подходом к терапии АГ многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия [14, 32]. Комбинацию двух антигипертензивных препаратов в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, т.е. наличием у них поражений органов-мишеней, метаболического синдрома, сахарного диабета, ассоциированных клинических состояний, 3 дополнительных факторов риска и более [14, 32, 99, 100].

Комбинации 2 антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. К преимуществам рациональных комбинаций (в том числе и на старте лечения) относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с разными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого уровня АД у большего числа больных, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [99, 100].

Произвольная комбинация антигипертензивных препаратов или фиксированная комбинация?

В настоящее время существует две стратегии комбинированной терапии: применение произвольной (нефиксированной) комбинации 2 препаратов и фиксированных комбинаций (ФК) в 1 таблетке, причем каждая стратегия имеет свои положительные и отрицательные стороны [101, 102].

Несомненным преимуществом применения ФК является сокращение принимаемых пациентом таблеток и соответствующее повышение приверженности пациентов лечению [99–107]. Так, в метаанализе 15 исследований, включивших суммарно более 32 тыс. пациентов, в котором проводились сравнения применения ФК в сравнении с комбинацией тех же компонентов в виде отдельных препаратов, была отмечена большая приверженность пациентов к антигипертензивной терапии при использовании ФК. Вместе с тем не было отмечено значимых различий в достижении целевого уровня АД и частоты побочных эффектов [108].

Другим плюсом ФК является исключение использования нерациональных комбинаций. Во то же время не все ФК являются оптимальными. В нашей стране наиболее часто назначаемыми ФК являются разные комбинации ИАПФ (или БРА) с тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом. Возможна ситуация, когда больному, получающему ФК ИАПФ (или БРА) и диуретика, для достижения целевого уровня АД может потребоваться повышение дозы ИАПФ (БРА); при этом в большинстве случаев нежелательно повышение дозы гидрохлоротиазида, вызывающего метаболические расстройства. Таким образом, применение ФК с гидрохлоротиазидом не исключает возможности развития при длительном приеме у пациентов гипокалиемии и гиперурикемии [109–113]. В этой связи важным преимуществом комбинации ИАПФ и индапамида является метаболическая нейтральность.

ФК нитрендипин 20 мг + эналаприл 10 мг основана на результатах исследования SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe). Однако в этом исследовании у пациентов с изолированной систолической АГ базовый препарат нитрендипин применялся в широком диапазоне доз 10–40 мг; а при необходимости для достижения целевого уровня АД комбинировался с эналаприлом 5–20 мг и/или гидрохлоротиазидом 12,5–25 мг [17, 18]. В инструкции по применению данной ФК указан режим дозирования – не более 1 таблетки в сутки. Соответственно, у части больных применение только данной ФК не позволит достичь целевого уровня АД и потребует дополнительной терапии.

Этот недостаток ФК может быть в определенной степени преодолен созданием нефиксированных комбинаций, содержащих 2 препарата в 1 блистере, что позволит осуществлять гибкий подход к дозированию [114].

Еще один минус ФК и соответственно плюс произвольных комбинаций – это достаточно ограниченный набор ФК на сегодняшний день, не обеспечивающий полную замену произвольным комбинациям. Это наглядно демонстрирует американское исследование, в котором проанализированы врачебные назначения пациентам в 2012 г.: более чем 848 тыс. пациентов с АГ, дислипидемией и сахарным диабетом была назначена монотерапия – лишь 3 (15%) из 20 наиболее часто назначаемых препаратов доступны в виде ФК, а из назначенных более 568 тыс. пациентов комбинаций лекарственных препаратов в виде ФК доступно 9 (45%) из 20 наиболее назначаемых [115].

При использовании ФК существует вероятность назначения ненужного компонента в начале терапии. Кроме этого фиксированность доз составляющих компонентов в 1 таблетке ФК ограничивает возможность лечащего врача подобрать оптимальные для пациента дозы каждого компонента.

В идеальной ситуации стоимость ФК ниже стоимости каждого из компонентов в отдельности. Однако стоимость ФК в отличие от монопрепаратов не регламентируется Государственным реестром цен [16] на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, поэтому в экономической ситуации, сложившейся в течение последнего года в нашей стране, стоимость качественных ФК стала выше по сравнению со стоимостью отдельных компонентов. Например, доступная для пациентов в реалиях экономического кризиса стоимость препарата Индап® позволяет в рамках комбинированной терапии с качественным европейским генериком периндоприла (Перинева®) снизить стоимость антигипертензивной терапии на 30% в месяц по сравнению с ФК, содержащими индапамид [31, 91].

На сегодняшний день препарат Индап® имеет близкое к оптимальному соотношение эффективности, безопасности и ценовой доступности, что позволяет использовать его в амбулаторно-поликлинической практике как для монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными препаратами для эффективного лечения АГ и достижения целевого уровня АД.

Литература/References

1. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009. / Rekomendatsii po ratsional'noi farmakoterapii bol'nykh serdечно-sosudistymi zabolevaniyami. VNOK. Sektsiia ratsional'noi farmakoterapii. M., 2009. [in Russian]
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справ. поликлин. врача. 2013; 5: 21–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Ratsional'naia farmakoterapiia i lekarstvennaia bezopasnost' v kardiologii. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 5: 21–6. [in Russian]
3. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. / Trukhan D.I. Vybór lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
4. Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение. Новости медицины и фармации. 2007; 1 (205). URL: <http://archive.today/smbi> / Lazebnik L.B. Polimorbidnost' i starenie. Novosti meditsiny i farmatsii. 2007; 1 (205). URL: <http://archive.today/smbi> [in Russian]
5. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клин. медицина. 2009; 12: 69–71. / Belialov F.I. Dvynadtsat' tezisov komorbidnosti. Klin. meditsina. 2009; 12: 69–71. [in Russian]
6. Верткин А.Л., Румянцев А.С., Скотников А.С. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать. Врач скорой помощи. 2011; 7: 4–14. / Vertkin A.L., Rumiantsev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost': ot istokov razvitiia do sovremennogo poniatia. Kak otsenit' i prognozirovat'. Vrach skoroi pomoshchi. 2011; 7: 4–14. [in Russian]
7. Коморбидность – проблема XXI века. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 13–9. / Komorbidnost' – problema XXI veka. Noveye vozmozhnosti v arsenele vracha pri terapii komorbidnykh sostoianii. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 13–9. [in Russian]
8. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справ. поликлин. врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Sprav. poliklin. vracha. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
9. Hydrochlorothiazide: Acute Myopia and Secondary Angle-Closure Glaucoma Label Change. URL: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm250460.htm>
10. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органов зрения при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина. 2014. / Trukhan D.I., Lebedev O.I. Izmenenie organov zreniia pri zabolevaniakh vnutrennikh organov. M.: Prakticheskaiia meditsina. 2014. [in Russian]
11. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменения органа зрения при заболеваниях сердечно-сосудистой, эндокринной системы и соединительной ткани. Кардиогазета. 2014; 3: 1, 4–6. / Trukhan D.I., Lebedev O.I. Izmeneniia organa zreniia pri zabolevaniakh serdечно-sosudistoi, endokrinnoi sistemy i soedinitel'noi tkani. Kardiogazeta. 2014; 3: 1, 4–6. [in Russian]
12. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9. / Tarasov A.V. Voprosy bezopasnosti antiaritmicheskoi terapii. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9. [in Russian]
13. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014; 64 (21): 1–76.
14. Рекомендации Европейского Общества по АГ. 2013. URL: <http://giptonik.ru/recommendation-european-society> / Rekomendatsii Evropeiskogo Obshchestva po AG. 2013. URL: <http://giptonik.ru/recommendation-european-society> [in Russian]
15. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Ефремушкина А.А. и др. Комбинированная и монотерапия артериальной гипертензии в рамках программ ПЕРСПЕКТИВА. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 17–22. / Trukhan D.I., Pavlova T.V., Efremushkina A.A. i dr. Kombinirovannaiia i monoterapiia arterial'noi gipertenzii v ramkakh programmy PERSPEKTIVA. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 17–22. [in Russian]
16. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. On behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 849–57.
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997; 350 (9080): 757–64.
18. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002; 162 (18): 2046–52.
19. Dahlöf B, Devereux RD, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
20. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875–86.
21. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: preliminary results. Clin Med J 1995; 108: 710–7.
22. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1053–41.
23. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–58.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289 (19): 2560–72.
25. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311 (5): 507–20.
26. Krakoff LR, Gillespie RL, Ferdinand KC et al. 2014 hypertension recommendations from the eighth joint national committee panel members raise concerns for elderly black and female populations. J Am Coll Cardiol 2014; 64 (4): 394–402.
27. Zhou M, Daubresse M, Stafford RS, Alexander GC. National trends in the ambulatory treatment of hypertension in the United States, 1997–2012. PLoS One 2015; 10 (3): e0119292. doi: 10.1371
28. Трухан Д.И., Викторова И.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор препарата с позиций рациональной фармакотерапии и фармакоэкономической эффективности. Справ. поликлин. врача. 2011; 8: 31–4. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Diuretiki v lechenii arterial'noi gipertenzii: vybór preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii i farmakokoekonomicheskoi effektivnosti. Sprav. poliklin. vracha. 2011; 8: 31–4. [in Russian]
29. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны. Рос. кардиол. журн. 2013; 3: 62–6. / Nedogoda S.V. Diuretiki pri arterial'noi gipertenzii: angely i demony. Ros. kardiolog. zhurn. 2013; 3: 62–6. [in Russian]
30. Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. Справ. поликлин. врача. 2013; 7: 37–41. / Pavlova T.V. Rol' diuretikov v lechenii AG. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 7: 37–41. [in Russian]
31. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Выбор диуретика для лечения артериальной гипертензии с позиций рациональной фармакотерапии. Справ. поликлин. врача. 2015; 10: 4–9. / Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. Vybór diuretika dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Sprav. poliklin. vracha. 2015; 10: 4–9. [in Russian]
32. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ). Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 6–26. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertenzii (RMOAG). Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr), 2010. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 6–26. [in Russian]
33. Messeri FH, Makani H, Bangalore S et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. European Meeting on Hypertension; June 12–16, 2009, Milan, Italy. Abstract LB13.
34. Chaffman M, Heel RG, Brogden RN et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. Drugs 1984; 3 (28): 189–235.
35. Ferreira R. Thiazide diuretics in hypertension. E-J ESC Council Cardiol Pract 2010; 35 (18). URL: www.escardio.org
36. Gargouli YM, Mironneau J. Effects of indapamide on excitation-contraction coupling in smooth muscle of the mammalian portal vein. Curr Med Res Opin 1977; 5 (Suppl. 1): 55–9.
37. Grimm M, Weidmann P, Meier A et al. Correction of altered noradrenaline reactivity in essential hypertension by indapamide. Br Heart J 1981; 4 (46): 404–9.
38. Grose JH, Gheasson FM, Lebel M. Differential effects of diuretics on eicosanoid biosynthesis. Prostaglandins Leukot Med 1986; 2–3 (24): 103–9.
39. Ambrosioni E. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg SR Indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. J Hypertens 1998; 19: 1677–84.
40. Battalard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. Clin Pharmacokinet 1999; 37 (Suppl. 1): 7–12.
41. Релькин Ю.В., Николаев Н.А. Фармакоэкономическая эффективность различных схем комбинированной антигипертензивной терапии у пожилых больных. Терапевт. архив. 2005; 4: 62–6. / Red'kin Yu.V., Nikolaev N.A. Farmakokoekonomicheskaiia effektivnost' razlichnykh skhem kombinirovannoi antihypertenzivnoi terapii u pozhylykh bol'nykh. Terapevt. arkhiv. 2005; 4: 62–6. [in Russian]
42. Бойцов С.А. Эффективность и безопасность комбинации эналаприла и индапамида для лечения артериальной гипертензии 1–2 степени. Справ. поликлин. врача. 2008; 11: 32–5. / Boitsov S.A. Effektivnost' i bezopasnost' kombinatsii enalapрила i indapamida dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii 1–2 stepeni. Sprav. poliklin. vracha. 2008; 11: 32–5. [in Russian]
43. Остроумова О.Д., Стенура О.Б., Бондарев О.В. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика: оптимизация эффективности и безопасности. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 42–5. / Ostroumova O.D., Stenura O.B., Bondarev O.V. Kombinatsiia inhibitora angiotenzinprevrashaiushchego fermenta i diuretika: optimizatsiia effektivnosti i bezopasnosti. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 42–5. [in Russian]
44. Недогода С.В. Периндоприл и его комбинация с индапамидом как основа для дифференцированного и индивидуализированного лечения артериальной гипертензии. Справ. поликлин. врача. 2011; 3: 40–1. / Nedogoda S.V. Perindopril i ego kombinatsiia s indapamidom kak osnova dlia differentsirovannogo i individualizirovannogo lecheniia arterial'noi gipertenzii. Sprav. poliklin. vracha. 2011; 3: 40–1. [in Russian]
45. Искендеров Б.Г., Бурмистрова Л.Ф., Сисина О.Н. Выбор рациональных комбинаций индапамида с различными антагонистами кальция у больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2011; 4: 22–7. / Iskenderov B.G., Burmistrova L.F., Sina O.N. Vybór ratsional'nykh kombinatsii indapamida s razlichnykh antagonyistami kalfitsiia u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. Kardiologiya. 2011; 4: 22–7. [in Russian]
46. Хамидуллаева Г.А., Хафизова Л.Ш., Абдуллаева Г.Ж. и др. Возможности органопротекции комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и лерканидипином у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Кардиология в Беларуси. 2014; 4: 15–24. / Khamidullaeva G.A., Khafizova L.Sh., Abdullaeva G.Zh. i dr. Vozmozhnosti organoproteksii kombinirovannoi antihypertenzivnoi terapii indapamidom i lerkanidipinom u bol'nykh miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertenziei. Kardiologiya v Belarusi. 2014; 4: 15–24. [in Russian]
47. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Effect of indapamide SR on microalbuminuria – the NESTOR study (NatriX SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microAlbuminuria) – rationale and protocol for the main trial. J Hypertens 2003; 21 (1): 19–24.
48. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction hypertensive patients with type 2 diabetic: the NESTOR study. J Hypertens 2004; 22: 1613–22.
49. Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–40.
50. Шляхто Е.Е., Зуева И.В. Влияние антигипертензивной терапии на риск развития деменции и когнитивных расстройств: результаты исследования HUYET-COG. Артериальная гипертензия. 2009; 2: 110–5. / Shliakhto E.E., Zueva I.B. Vliianie antihypertenzivnoi terapii na risk razvitiia dementsii i kognitivnykh rasstroistv: rezul'taty issledovaniia HUYET-COG. Arterial'naia gipertenzia. 2009; 2: 110–5. [in Russian]
51. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим синдромом – эффективность и переносимость Арифона ретард в лечении артериальной гипертензии). Consilium Medicum. 2006; 8 (11): 11–5. / Chazova I.E., Mychka V.B. Okonchatel'nye rezul'taty programmy MINOTAVR (patsienty s Metabolicheskim sindromom – effektivnost' i perenosimost' Arifona retard v lechenii arterial'noi gipertenzii). Consilium Medicum. 2006; 8 (11): 11–5. [in Russian]
52. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Вилевальде С.В. и др. Результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2: возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков. Лекарственное дело. 2007; 3: 60–8. / Kobalava Zh.D., Kotskovskaiia Yu.V., Vileval'de S.V. i dr. Rezul'taty Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi programmy ARGUS-2: vozmozhnosti uluchsheniia kontrolya arterial'noi gipertenzii putem ratsional'nogo ispol'zovaniia diuretikov. Lechebnoe delo. 2007; 3: 60–8. [in Russian]
53. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: preliminary results. Clin Med J 1995; 108: 710–7.
54. Gosse PH, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus Enalapril 20 mg: LIFE study. J Hypertens 2006; 18: 1465–75.
55. Liebson PR, Grandits GA, Dzandumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 1995; 91: 698–706.
56. Devereux R, Dahlöf B, Levi D. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease LVH in systemic hypertension (the PRESERVE trial). Am J Cardiol 1996; 78: 61–5.
57. Мамедов М.Н., Баденикова К.К., Дидигова Р.И. Тиазидоподобные диуретики: расширенные показания к применению у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Справ. поликлин. врача. 2010; 12: 42–4. / Mamedov M.N., Badingnikova K.K., Didigova R.I. Tiazidopodobnye diuretiki: rasshirennye pokazaniia k primeneniui u patsientov s vysokim serdечно-sosudistym riskom. Sprav. poliklin. vracha. 2010; 12: 42–4. [in Russian]
58. Мамедов М.Н. Возможности применения индапамида на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и в отдельных группах пациентов. Рос. кардиол. журн. 2010; 6: 107–11. / Mamedov M.N. Vozmozhnosti primeneniia indapamida na razlichnykh etapakh serdечно-sosudistogo kontinuiuma i v otde'lnykh gruppakh patsientov. Ros. kardiolog. zhurn. 2010; 6: 107–11. [in Russian]
59. Марцевич Г.О., Суханов Я.В., Белолуцкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследование биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. Рос. кардиол. журн. 2005; 2: 76–8. / Martsevich G.O., Sukhanov Ya.V., Belolutskaia V.G., Kutishenko N.P. Issledovanie bioekvivallentnosti kak sposob dokazatel'stva identichnosti original'nogo preparata i preparata-dzhenerika. Ros. kardiolog. zhurn. 2005; 2: 76–8. [in Russian]
60. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006; 4: 41–6. / Yakusevich V.V. Kachestvennoe lekarstvennoe sredstvo: kakim ono dolzhno byt'. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2006; 4: 41–6. [in Russian]
61. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. Справ. поликлин. врача. 2012; 4: 32–6. / Trukhan D.I. Originaly i generiki: perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa. Sprav. poliklin. vracha. 2012; 4: 32–6. [in Russian]
62. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Викторова И.А. Оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения артериальной гипертензии в рамках новой научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. Справ. поликлин. врача. 2012; 11: 18–22. / Trukhan D.I., Pavlova T.V., Viktorova I.A. Optimizatsiia nemedikamentoznogo i medikamentoznogo vozdeistviia na patogeneticheskie faktory razvitiia i teleniia arterial'noi gipertenzii v ramkakh novoi nauchno-issledovatel'skoi obrazovatel'noi ozdorovitel'noi programmy PERSPEKTIVA. Sprav. poliklin. vracha. 2012; 11: 18–22. [in Russian]
63. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Выбор антигипертензивного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Кардиосоветник. 2013; 4 (3): 44–51. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Vybór angipertenzivnogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Kardiосоветник. 2013; 4 (3): 44–51. [in Russian]

64. Кутисенко Н.П., Марцевич С.Ю., Валушина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерики) и как ее доказать. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 2: 241–5. / Kutishenko NP, Martsevich S.Yu, Valushina IV. Chto takoe terapevtycheskaya ekvivalentnost' vosproizvedennogo preparata (dzheneriki) i kak ee dokazat'. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2011; 2: 241–5. [in Russian]
65. Кутисенко Н.П., Ясевич В.В., Дев А.Д., Марцевич С.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамид-дженерики у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного перекрестного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 2 (3): 26–30. / Kutishenko NP, Iakusevich VV, Dev AD, Martsevich S.Yu. Otsenka terapevtycheskoi ekvivalentnosti original'nogo indapamida i indapamida-dzhenerika u bol'nykh arterial'noi gipertenzii s pomoshch'yu randomizirovannogo perekrestnogo issledovaniia. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2007; 2 (3): 26–30. [in Russian]
66. Марцевич С.Ю., Кутисенко Н.П., Дев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. Вестн. Росздрава. 2009; 4: 48–51. / Martsevich S.Yu, Kutishenko NP, Dev AD. Original'nye preparaty i dzheneriki v kardiologii. Mozhno li reshit' problemu vzaimozameniamosti. Vestn. Rosdravazdora. 2009; 4: 48–51. [in Russian]
67. Благодаря дженерикам американцы сэкономили \$254 млрд в 2014 году. URL: <http://pharmpractice.ru/121342/Blagodaria-dzhenerikam-amerikantsy-sekonomili-254-mld-v-2014-godu>. URL: <http://pharmpractice.ru/121342> [in Russian]
68. Дев А.Д., Марцевич С.Ю., Кутисенко Н.П., Ясевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата ИНДАП в сравнении с препаратами АРИФОН и АРИФОН ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. Рос. кардиол. журн. 2006; 2: 78–82. / Dev AD, Martsevich S.Yu, Kutishenko NP, Iakusevich VV. Izuchenie effektivnosti i perenosimosti preparata INDAP v sravnenii s preparatami ARIFON i ARIFON retard u bol'nykh miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertenzii, naznachayemykh kak v vide monoterapii, tak i v kombinatsii s inhibitorami APF. Mnogotsentrovoye, otkrytoe, randomizirovannoye perekrestnoe issledovanie. Ros. kardiolog. zhurn. 2006; 2: 78–82. [in Russian]
69. Дев А.Д., Марцевич С.Ю., Бобкова Л.П. и др. Терапия артериальной гипертензии I и II степени. Оценка терапевтической эквивалентности генерики индапамида в сравнении с обычной и ретардированной формой оригинального препарата. Справ. поликлин. врача. 2006; 5: 33–7. / Dev AD, Martsevich S.Yu, Bobkova LP i dr. Terapiya arterial'noi gipertenzii I i II stepeni. Otsenka terapevtycheskoi ekvivalentnosti generiki indapamida v sravnenii s obychnoi i retardirovannoi formoi original'nogo preparata. Sprav. poliklin. vracha. 2006; 5: 33–7. [in Russian]
70. Булкина О.С., Добровольский А.Б., Бритарева В.В., Карпов Ю.А. Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления и лабораторные показатели у больных гипертонической болезнью. Рос. кардиол. журн. 1999; 1: 5–15. / Bulkina OS, Dobrovolskii AB, Britareva VV, Karpov Iu.A. Vlianiye indapamida na sutochnyy profil arterial'nogo davleniya i laboratornyye pokazately u bol'nykh gipertonicheskoi bolezniyu. Ros. kardiolog. zhurn. 1999; 1: 5–15. [in Russian]
71. Захарова Т.И., Куимов А.Д., Хомякова Л.И. Оценка эффективности индапамида в сочетании с ингибитором АПФ у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Рос. кардиол. журн. 2001; 6: 57–9. / Zakharova TI, Kuimov AD, Khomiakova LI. Otsenka effektivnosti indapamida v sochetanii s inhibitorom APF u bol'nykh arterial'noi gipertenzii pozhilogo vozrasta. Ros. kardiolog. zhurn. 2001; 6: 57–9. [in Russian]
72. Куимов А.Д., Липатникова Л.В., Грекова И.Т. и др. Клиническая эффективность индапамида у больных артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-02.pdf> / Kuimov AD, Lipatnikova LV, Grekova IT i dr. Klinicheskaya effektivnost' indapamida u bol'nykh arterial'noi gipertenzii po dannym sutochnogo monitorirovaniia arterial'nogo davleniya. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-02.pdf> [in Russian]
73. Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Спиридопулос Н.А. Клиническая эффективность индапа в пациентов с гипертонической болезнью. Южно-Российский мед. журн. 2003; 4: 17–9. / Fendrikova AV, Skibitskii VV, Spiropoulos NA. Klinicheskaya effektivnost' indapa v patientsov s gipertonicheskoi bolezniyu. Iuzhno-Rossiiskii med. zhurn. 2003; 4: 17–9. [in Russian]
74. Подзяков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамид ретардов у больных артериальной гипертензией I и II степени (ВОЗ/МОАГБ 1999 г.). Южно-Российский мед. журн. 2004; 4: 36–8. / Podzjakov Iu.M. Kliniko-ekonomicheskii analiz effektivnosti razlichnykh indapamida retardov u bol'nykh arterial'noi gipertenzii I i II stepeni (VOZ/MOAGB 1999 g.). Iuzhno-Rossiiskii med. zhurn. 2004; 4: 36–8. [in Russian]
75. Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В. Лечение индапамидом (Индап) пожилых больных с артериальной гипертензией. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-06.pdf> / Efremushkin GG, Kondakova GB, Shakhova TV. Lechenie indapamidom (Indap) pozhiykh bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-06.pdf> [in Russian]
76. Смирнов А.А., Уваров А.В., Надевца О.И. и др. Новые аспекты клинической эффективности индапамидов при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-03.pdf> / Smirnov AA, Uvarov AV, Nadevca OI i dr. Novyye aspekty klinicheskoi effektivnosti indapamida pri lechenii arterial'noi gipertenzii u lits pozhilogo vozrasta. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-03.pdf> [in Russian]
77. Белокопытова И.В., Мордовина В.Р., Рипп Т.М. Исследование гипотензивной эффективности индапа и его влияния на структурно-функциональные изменения сердца и ауторегуляцию тонуса периферических артерий. Рос. кардиол. журн. 2004; 2: 60–3. / Belokopytova IV, Mordovina VR, Ripp TM. Issledovanie gipotenzivnoi effektivnosti indapa i ego vlianiia na strukturno-funktsional'nye izmeneniia serdtsa i avtoregulatsiu tonusa perifericheskikh arterii. Ros. kardiolog. zhurn. 2004; 2: 60–3. [in Russian]
78. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л. Экономическая и клиническая эффективность терапии гипертонической болезнью в пожилом возрасте. Сиб. мед. обозрение. 2006; 6: 70–5. / Khar'kov EI, Davydov EL. Ekonomicheskaya i klinicheskaya effektivnost' terapii gipertonicheskoi bolezni v pozhilom vozraste. Sib. med. obozrenie. 2006; 6: 70–5. [in Russian]
79. Стаценко М.Е., Шербакова Т.Г., Осипова А.О. Органопротекция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 54–9. / Statsenko ME, Shcherbakova TG, Osipova AO. Organoprotektsiya i kachestvo zhizni pozhiykh bol'nykh s arterial'noi gipertenzii pri terapii indapamidom. Ros. kardiolog. zhurn. 2006; 4: 54–9. [in Russian]
80. Сибикова Т.В., Эльгаров А.А. Вторичная профилактика артериальной гипертензии у женщин перименопаузального периода. Биомедицина. 2006; 3: 110. / Sibikova TV, El'garov AA. Vtorichnaya profilaktika arterial'noi gipertenzii u zhenshchin perimenopauzal'nogo perioda. Biomeditsina. 2006; 3: 110. [in Russian]
81. Вдовиченко В.П., Коршак Т.А., Чирко М.М., Бронская Г.М. Некоторые данные по фармакоэпидемиологии диуретиков в лечении артериальной гипертензии. Журн. Гродненского ГМУ. 2006; 4: 60–3. / Vdovichenko VP, Korshak TA, Chirko MM, Bronskaia GM. Nekotorye dannyye po farmakopidemiologii diuretikov v lechenii arterial'noi gipertenzii. Zhurn. Grodnenskogo GМУ. 2006; 4: 60–3. [in Russian]
82. Стаценко М.Е., Шербакова Т.Г., Осипова А.О. Органопротекция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом. Украинский медицинский часопис. 2008; 2 (64): 61–5. / Statsenko ME, Shcherbakova TG, Osipova AO. Organoprotektsiya i kachestvo zhizni pozhiykh bol'nykh s arterial'noi gipertenzii pri terapii indapamidom. Ukrainskii meditsinii chasopis. 2008; 2 (64): 61–5. [in Russian]
83. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Шербакова Т.Г., Спорова О.Е. Эффективность и безопасность длительной терапии индапамидом у пожилых больных с артериальной гипертензией. Рос. кардиол. журн. 2009; 4: 49–54. / Statsenko ME, Belenkova SV, Shcherbakova TG, Sporova OE. Effektivnost' i bezopasnost' dlitel'noi terapii indapom u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s arterial'noi gipertenziei. Ros. kardiolog. zhurn. 2009; 4: 49–54. [in Russian]
84. Долженко М.Н. Индапамид – диуретик с нейтральным метаболическим профилем и доказанным кардиопротективным потенциалом. Артериальная гипертензия. 2009; 2: 53–7. / Dolzhenko MN. Indapamid – diuretik s neutral'nym metabolicheskim profilom i dokazannym kardioprotektivnym potentshalom. Arterial'naya gipertenziya. 2009; 2: 53–7. [in Russian]
85. Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Сравнительная характеристика индапамида и гидрохлортиазида. Современные научные технологии. 2010; 2: 100. / Trukhan DI, Mazurov AL. Sravnitel'naya kharakteristika indapamida i gidrokhlortiazida. Sovremennyye naukoemkie tekhnologii. 2010; 2: 100. [in Russian]
86. Корз А.Н. Клиническая эффективность препарата Индап у больных с артериальной гипертензией и метаболическими факторами риска. Терапия. 2010; 4: 1–4. / Korzh AN. Klinicheskaya effektivnost' preparata Indap u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei i metabolicheskimi faktorami riska. Terapiya. 2010; 4: 1–4. [in Russian]
87. Трухан Д.И., Гаврилов А.С., Мазуров А.Л. Коррекция антигипертензивной терапии у пациентов с гиперативным мочевым пузырем. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2011; 12: 34–5. / Trukhan DI, Gavrilov AS, Mazurov AL. Korrektsiya antigipertenzivnoi terapii u patientsov s giperaktivnym mochevym puzyrem. Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2011; 12: 34–5. [in Russian]
88. Савустьяненко А.В. Органопротекторные свойства Индапамида предотвращают формирование неблагоприятных клинических исходов. Поликлиника. 2012; 21: 60–2. / Savust'ianenko AV. Organoprotektoornyye svoystva indapamida predotvrazhchayut formirovaniye neblagopriyatnykh klinicheskikh iskhodov. Poliklinika. 2012; 21: 60–2. [in Russian]
89. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Шербакова Т.Г. Органопротекция – залог успешной антигипертензивной терапии. Возможности препарата «Индап». Рос. мед. вестн. 2012; 3: 51–7. / Statsenko ME, Belenkova SV, Sporova OE, Shcherbakova TG. Organoprotektsiya – zalog uspekhnoi antigipertenzivnoy terapii. Vozmozhnosti preparata «Indap». Ros. med. vestn. 2012; 3: 51–7. [in Russian]
90. Багшева Н.В., Трухан Д.И., Овчинников Б.Б. и др. Актуальные вопросы курации пациентов с гиперативным мочевым пузырем и артериальной гипертензией. Междунар. журн. экспериментальной образования. 2015; 12 (4): 537–8. / Bagisheva NV, Trukhan DI, Ovchinnikov BB i dr. Aktual'nyye voprosy kuratsii patientsov s giperaktivnym mochevym puzyrem i arterial'noi gipertenziei. Mezhdunar. zhurn. eksperimental'nogo obrazovaniia. 2015; 12 (4): 537–8. [in Russian]
91. Трухан Д.И., Викторова И.А. Артериальная гипертензия. Методическое пособие для практических врачей в рамках научно-исследовательской, образовательной, оздоровительной программы «ПЕРСПЕКТИВА». М.: Национальное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация», 2011. / Trukhan DI, Viktorova IA. Arterial'naya gipertenziya. Metodicheskoe posobie dlia prakticheskikh vrachei v ramkakh nauchno-issledovatel'skoi, obrazovatel'noi, ozdorovitel'noi programmy «PERSPEKTIVA». M.: Natsional'noe obshchestvo «Kardiovaskuliarnaya profilaktika i reabilitatsiya», 2011. [in Russian]
92. Svyakova O.N., Zenkina AS, Smorodina E.I. et al. Results of all-russian research «PERSPECTIVA» in Blagoveshchensk. Амурск. медицинский журнал. 2013; 2–1 (2): 118–20.
93. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Тарасова Л.В. и др. Оптимизация лекарственной терапии артериальной гипертензии в рамках научно-исследовательской, образовательной, оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. Справ. поликлин. врача. 2014; 1: 16–20. / Trukhan DI, Pavlova TV, Tarasova LV i dr. Optimizatsiya lekarstvennoi terapii arterial'noi gipertenzii v ramkakh nauchno-issledovatel'skoi, obrazovatel'noi, ozdorovitel'noi programmy PERSPEKTIVA. Sprav. poliklin. vracha. 2014; 1: 16–20. [in Russian]
94. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Ефремушкина А.А., Викторова И.А. и др. Комбинированная и монотерапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 17–22. / Trukhan DI, Pavlova TV, Efremushkina AA, Viktorova IA i dr. Kombinirovannaya i monoterapiya arterial'noi gipertenzii v ramkakh programmy PERSPEKTIVA. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 17–22. [in Russian]
95. Давыдов Е.Б., Литвинова Н.Г., Комаров А.А. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 3 (1): 135–6. / Davydov EB, Litvinova NG, Komarov AA i dr. Kombinirovannaya terapiya arterial'noi gipertenzii v ramkakh programmy PERSPEKTIVA. Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2014; 3 (1): 135–6. [in Russian]
96. Суворова И.В., Ковальская М.В., Фанина Э.Р. и др. Монотерапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 3 (1): 137–8. / Suvorova IV, Koval'skaya MV, Fanina ER i dr. Monoterapiya arterial'noi gipertenzii v ramkakh programmy PERSPEKTIVA. Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2014; 3 (1): 137–8. [in Russian]
97. Булахова Е.О., Багшева Н.В., Трухан Д.И. и др. Региональный фрагмент (Омская область) программы ПЕРСПЕКТИВА: комбинированная терапия артериальной гипертензии. Междунар. журн. экспериментального образования. 2014; 8 (2): 50–1. / Bulakhova EO, Bagisheva NV, Trukhan DI i dr. Regional'nyi fragment (Omskaya oblast') programmy PERSPEKTIVA: kombinirovannaya terapiya arterial'noi gipertenzii. Mezhdunar. zhurn. eksperimental'nogo obrazovaniia. 2014; 8 (2): 50–1. [in Russian]
98. Шманова Н.Ю., Сивякова О.Н., Смородина Е.И. Анализ результатов всероссийского исследования «ПЕРСПЕКТИВА» в Благовещенске. Материалы Межрегиональной научно-практической терапевтической конференции «Качественная клиническая практика». ДВФУ, 2015; с. 104–9. / Shmanova N.Yu, Sviyakova ON, Smorodina EI. Analiz rezul'tatov vseroisskogo issledovaniia «PERSPEKTIVA» v Blagoveshchenske. Materialy Mezhegional'noi nauchno-prakticheskoi terapevtycheskoi konferentsii «Kachestvennaya klinicheskaya praktika». DVGUMU, 2015; s. 104–9. [in Russian]
99. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия – основа лечения пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2008; 5 (3): 48–50. / Chazova IE, Ratova LG. Kombinirovannaya terapiya – osnova lecheniia patientsov s arterial'noi gipertenziei. Sistemnyye gipertenzii. 2008; 5 (3): 48–50. [in Russian]
100. Остроумова О.Д., Фомина В.М. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация блокатора рецептора ангиотензина II и диуретика (азисартана медоксомила с хлороталидом). Consilium Medicum. 2015; 10: 13–8. / Ostroumova OD, Fomina VM. Kombinirovannaya terapiya arterial'noi gipertenzii: novaya fiksirovannaya kombinatsiya blokatora receptora angiotenzina II i diuretika (azisartana medoksomila s khlorotalidom). Consilium Medicum. 2015; 10: 13–8. [in Russian]
101. Преображенский Д.В., Стреченко Т.М., Тарыкина Е.В. и др. Преимущества комбинированной терапии гипертонической болезни: свободные и фиксированные комбинации ингибитора АПФ и диуретика. Consilium Medicum. 2006; 5. URL: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2006/ / Preobrazhenskii DV, Stetsenko TM, Tarykina EV i dr. Preimushchestva kombinirovannoi terapii gipertonicheskoi bolezni: svobodnye i fiksirovannyye kombinatsii inhibitora APF i diuretika. Consilium Medicum. 2006; 5. URL: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2006/ [in Russian]
102. Преображенский Д.В., Стреченко Т.М., Вышинская И.Д. Фиксированные и произвольные комбинации антигипертензивных препаратов: какие более предпочтительны для длительной терапии? Consilium Medicum. 2009; 11 (5). URL: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2009/ / Preobrazhenskii DV, Stetsenko TM, Vyshinskaya ID. Fiksirovannyye i proizvol'nyye kombinatsii antigipertenzivnykh preparatov: kakie bol'she predpochitel'ny dlia dlitel'noi terapii? Consilium Medicum. 2009; 11 (5). URL: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2009/ [in Russian]
103. Галивях А.С. Фиксированные комбинации антигипертензивных средств. Consilium Medicum. 2011; 13 (1): 24–7. / Galivich AS. Fiksirovannyye kombinatsii antigipertenzivnykh sredstv. Consilium Medicum. 2011; 13 (1): 24–7. [in Russian]
104. Родионов А.В. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 года. Системные гипертензии. 2013; 10 (2): 5–8. / Rodionov AV. Kombinirovannaya farmakoterapiya arterial'noi gipertenzii: vzglyad cherez prizmu klinicheskikh rekomendatsii 2013 goda. Sistemnyye gipertenzii. 2013; 10 (2): 5–8. [in Russian]
105. Остроумова О.Д., Фомина В.М., Полосова Т.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: оптимальный подход. Consilium Medicum. 2013; 5: 9–14. / Ostroumova OD, Fomina VM, Polosova TA. Kombinirovannaya terapiya arterial'noi gipertenzii: optimal'nyi podkhod. Consilium Medicum. 2013; 5: 9–14. [in Russian]
106. Огарков М.Ю., Баранова М.Н., Скрипченко А.Е. Практические аспекты применения фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014; 11 (1): 22–5. / Ogarkov MJu, Baranova MN, Skripchenko AE. Prakticheskie aspekty primeneniia fiksirovannykh kombinatsii v lechenii arterial'noi gipertenzii. Sistemnyye gipertenzii. 2014; 11 (1): 22–5. [in Russian]
107. Стрюк И.И. Лечение пациентов с артериальной гипертензией: как добиться результата и повысить приверженность. Consilium Medicum. 2015; 12: 8–12. / Striuk II. Lechenie patientsov s arterial'noi gipertenziei: kak dobitsia rezul'tata i povysit' priverzhennost'. Consilium Medicum. 2015; 12: 8–12. [in Russian]
108. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55: 399–407.
109. Kita T, Yokota N, Ichiki Y et al. One-year effectiveness and safety of open-label losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in Japanese patients with hypertension uncontrolled with ARBs or ACE inhibitors. Hypertens Res 2011; 33: 320–5.
110. Kamura A, Inoue T, Kuroki S et al. Antihypertensive treatment using an angiotensin receptor blocker and a thiazide diuretic improves patients' quality of life: The Saga Challenge Antihypertensive Study (S-CATS). Hypertens Res 2011; 34: 1288–94.
111. Ito H, Ishii K, Kihara H et al. Adding thiazide to a renin-angiotensin blocker improves left ventricular relaxation and improves heart failure in patients with hypertension. Hypertens Res 2012; 35: 93–9.
112. Shiga Y, Miura S, Mitsutake R et al. Effect of fixed-dose losartan/hydrochlorothiazide on brain natriuretic peptide in patients with hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2012; 13: 107–12.
113. Kita T, Yokota N, Ichiki Y et al. Three-Year Safety and Effectiveness of Fixed-Dose Losartan/Hydrochlorothiazide Combination Therapy in Japanese Patients with Hypertension Under Clinical Setting (PALM-1 Extension Study). Clin Exp Hypertens 2012; 34 (7): 498–503.
114. Небедирдзе Д.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: современные подходы. Фармакотера. 2006; 3: 59–62. / Nebedirzde DV. Kombinirovannaya terapiya arterial'noi gipertenzii: sovremennyye podkhody. Farmakoterapiya. 2006; 3: 59–62. [in Russian]
115. Wang B, Choudhury NK, Gagne JJ. Availability and utilization of cardiovascular fixed-dose combination drugs in the United States. Am Heart J 2015; 169 (3): 379–86.
116. Государственный реестр цен на ЖНВЛП (ЖНВЛС) по состоянию на 25 января 2016 года. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/LimPriceArchive.aspx> / Gosudarstvennyi reestr tsen na ZhNVLP (ZhNVLs) po sostoiانيu na 25 yanvarya 2016 goda. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/LimPriceArchive.aspx> [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: dmitry.trukhan@mail.ru

Подзяков Юрий Михайлович – д-р мед. наук, проф., рук. МОКЦ

Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности

А.Г.Евдокимова[✉], Е.В.Коваленко, М.В.Ложкина, В.В.Евдокимов, Г.В.Воронина

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В статье рассматривается значимость диуретической терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью с учетом имеющейся доказательной базы, контроля ее эффективности и безопасности. Особое внимание уделяется петлевым диуретикам, в частности торасемиду, рекомендованному для длительного применения не только с целью диуретической терапии, но и с позиций органопротекции в качестве современного нейрогуморального модулятора.

Ключевые слова: хроническая недостаточность кровообращения, диуретики, петлевые диуретики, торасемид.

[✉] Aevdokimova@rambler.ru

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В. и др. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 32–37.

Characteristics of diuretic therapy in chronic heart failure

A.G.Evdokimova[✉], E.V.Kovalenko, M.V.LoZhkina, V.V.Evdokimov, G.V.Voronina

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The article discusses the importance of diuretic therapy in patients with chronic heart failure, using evidence-based results, monitoring the efficacy and safety. Special attention is paid to the loop diuretics, especially torsemide, recommended for long-term use not only as diuretic therapy, but also as a novel neurohumoral modulator from the standpoint of organoprotective property.

Key words: chronic circulatory insufficiency, diuretics, loop diuretics, torsemide.

[✉] Aevdokimova@rambler.ru

For citation: Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Lozhkina M.V. et al. Characteristics of diuretic therapy in chronic heart failure. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 32–37.

Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было и остается одной из актуальных проблем в медицине. Значимость вопроса определяется широкой распространенностью, высокими показателями смертности и частоты госпитализаций. В Российской Федерации насчитывается около 7,9 млн больных с ХСН I–IV функционального класса (ФК) [1, 2]. При этом клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) встречается у 4,5% населения (5,1 млн человек), а терминальная ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [3, 4]. Показатели годовой смертности от ХСН достоверно выше, чем в общей популяции. Среди пациентов с ХСН I–IV ФК средняя годовая смертность составляет 6%, а однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12% (612 тыс. больных ХСН) [5]. Причиной госпитализации в стационары, имеющие кардиологические отделения, у 49% больных является декомпенсация ХСН [6].

Медикаментозная терапия любого сердечно-сосудистого заболевания осуществляется с учетом степени доказанности ее эффективности в клинических исследованиях. Для лечения больных с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) выделяют 2 основные группы лекарственных средств, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН:

- 1) препараты, применяемые у всех больных;
- 2) препараты, применяемые в особых клинических ситуациях.

Препараты 1-й группы включают: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы β-адренергических рецепторов (β-адреноблокаторы), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – при непереносимости ИАПФ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ивабрадин – при непереносимости β-адреноблокаторов и синусовом ритме с частотой сердечных сокращений более 70 уд/мин. На 1-м месте среди лекарственных средств 2-й группы находятся диуретические (мочегонные) средства, несмотря на отсутствие данных об их влиянии на прогноз у больных с ХСН. Диуретики необходимы всем больным с ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ < 40% и

признаками застоя для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций [7].

Внедрение диуретиков в клиническую практику началось еще во второй половине 1950-х годов с создания хлоротиазида. В 1963 г. был синтезирован фуросемид, который сразу получил широкое применение в терапии ряда заболеваний и долгое время оставался основным эффективным лекарственным препаратом для лечения отечного синдрома. В конце 1980-х годов разработан, а в 1990-е получил практическое применение торасемид – первый петлевой диуретик, показавший положительное влияние на прогрессирование сердечной недостаточности и течение патологических процессов в миокарде.

Диуретики представляют разнородную по химической структуре группу лекарственных средств с разными фармакологическими и фармакодинамическими свойствами в зависимости от воздействия на различные участки нефрона (табл. 1) [8, 9].

Особенности мочегонной терапии

Согласно Национальным рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов (4-й пересмотр) от 2013 г. при систолической ХСН диуретики назначаются вне зависимости от ФК всем пациентам с отечным синдромом обязательно в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Лечение необходимо начинать с минимальных доз, постепенно увеличивая до эффективной, в зависимости от клинического состояния, суточного диуреза, электролитного баланса. Выделяют 2 фазы дегидратационной терапии:

I фаза – активная: на этой стадии количество выделенной мочи должно превышать объем выпитой жидкости на 1–2 л с ежедневной потерей массы тела около 1 кг, что достигается приемом средних или максимальных доз диуретиков;

II фаза – поддерживающая: достигается сбалансированный диурез при стабильной массе тела на фоне регулярного (желательно ежедневного) приема диуретиков в минималь-

Таблица 1. Характеристика основных групп диуретиков

Название группы	Основные представители	Основное место действия в нефроне	Сила действия	Механизм действия	Химическая структура
Петлевые диуретики	Фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид	Восходящая часть петли Генле	Мощная	Ингибиторы транспорта натрия, калия, хлора	Сульфонамидные производные (за исключением этакриновой кислоты)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид	Дистальный каналец	Умеренная	Ингибиторы транспорта натрия и хлора	Сульфонамидные тиазидные и нетиазидные производные
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид	Проксимальный каналец	Слабая	Ингибиторы карбоангидразы	Сульфонамидное производное
Калийсберегающие диуретики	Триамтерен, амилорид	Конечная часть дистального канальца и собирательные трубочки	Слабая	Блокаторы натриевых каналов эпителия почек	Несульфонамидное соединение разной структуры
	Спиронолактон	То же		Блокаторы альдостероновых рецепторов	Стероидное соединение

Таблица 2. Назначение диуретиков в зависимости от ФК ХСН

ФК ХСН		Рекомендуемая диуретическая терапия
I		Не лечить мочегонными
II	Без клинических признаков застоя	Малые дозы торасемида (2,5–5 мг)
	С признаками застоя	Петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг (2 препарата)
III	Поддерживающее лечение	Петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + АМКР (25–50 мг/сут) + ИКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед) – 3 препарата
	Декомпенсация	Петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ (4 препарата)
IV		Петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид дважды в сутки или внутривенно капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед) + при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов/воздействий)

но эффективных дозах. На первом этапе следует избегать быстрой дегидратации, которая может привести к чрезмерной гиперактивации нейрогормонов, «рикошетной» задержке жидкости в организме и электролитным расстройствам (гипокалиемии и гипомagneмией). При поддерживающей терапии не рекомендуется прием диуретических препаратов 1–2 раза в неделю. Подобная тактика «ударного» диуреза способствует декомпенсации ХСН и ухудшению качества жизни больного. На фоне проведения мочегонной терапии желательно контролировать уровень глюкозы и холестерина. Метаболические нарушения при этом обусловлены уменьшением объема циркулирующей крови, и величина их сдвига будет зависеть от выраженности диуреза. Алгоритм применения мочегонной терапии при ХСН представлен в табл. 2 [7]. Как видно из таблицы, основу диуретической терапии составляют петлевые и тиазидные диуретики.

Тиазидные диуретики ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос натрия и хлора в клетки канальцевого эпителия, снижая реабсорбцию этих ионов в дистальных отделах канальцев и повышая диурез на 30–50% [9]. Эффективность тиазидных диуретиков снижается при уровне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м², поэтому у больных с ХСН с хронической болезнью почек (ХБП) IV стадии их назначение нецелесообразно. Учитывая высокую распространенность (20–60%) ХБП у больных с ХСН, при выборе диуретического препарата необходимо обращать внимание на СКФ (табл. 3) [10].

Петлевые диуретики на сегодняшний день остаются самыми эффективными мочегонными препаратами. Они блокируют транспортный белок, обеспечивающий перенос ионов натрия, калия и хлора через эпителиальные клетки канальцев восходящей части петли Генле, где реабсорбируется 20–30% всего профильтрованного натрия, поэтому именно они оказывают более быстрое и мощное

действие. Петлевые диуретики повышают экскрецию кальция и магния. Однократное применение вызывает повышение выведения мочевой кислоты, а регулярный прием снижает ее экскрецию. Препараты сохраняют активность при ХБП стадий IV–V и СКФ >5 мл/мин [9].

При проведении дегидратационной терапии возможно развитие толерантности к использованию диуретиков. Выделяют раннюю и позднюю рефрактерность. Ранняя рефрактерность развивается в первые часы или дни после начала терапии диуретиками, как правило, при назначении больших доз. Объясняется гиперактивацией нейрогормонов на фоне обильного диуреза и дегидратации. Это осложнение редко развивается при назначении торасемида. Для профилактики ранней толерантности рекомендуется назначение ежедневной мочегонной терапии в дозах, поддерживающих адекватный плавный диурез, обязательно в сочетании с ИАПФ и/или спиронолактоном.

Поздняя рефрактерность развивается на фоне длительной (недели и месяцы) постоянной диуретической терапии и связана с гипертрофией апикальных клеток почечных канальцев. Для преодоления этого вида рефрактерности требуется периодическая смена диуретиков (1 раз в 3–4 нед) и их комбинация с ИАПФ. В этих случаях также предпочтительно применение торасемида.

При необходимости экстренной дегидратации для купирования рефрактерности к мочегонной терапии следует руководствоваться следующими правилами [7, 11–13]:

- применять диуретики (предпочтительно торасемид) только на фоне ИАПФ и спиронолактона;
- ввести большую (вдвое большую, чем предыдущая неэффективная доза) дозу диуретика и только внутривенно;
- возможно, вводить фуросемид (Лазикс) дважды в сутки и даже постоянно внутривенно капельно;
- сочетать диуретики с препаратами, улучшающими фильтрацию. При систолическом артериальном давлении бо-

Таблица 3. Дозирование диуретиков при ХСН с учетом СКФ

Препарат	Начальная доза	Средняя терапевтическая доза	Коррекция дозы по СКФ (мл/мин/1,73м²)
Петлевые диуретики			
Фуросемид	20 мг 1–2 раза в сутки	40–240 мг/сут	Коррекции дозы не требуется
Буметанид	0,5 мг 1–2 раза в сутки	1–5 мг/сут	
Торасемид	2,5–10 мг 1 раз в сутки	10–20 мг/сут	
Тиазидные диуретики			
Гидрохлоротиазид	25 мг 1–2 раза в сутки	12,5–100 мг/сут	Не рекомендуется при СКФ<30
Индапамид	2,5 мг 1 раз в сутки	2,5–5 мг/сут	Неэффективен при СКФ<10
Калийсберегающие диуретики			
Спиронолактон/эплеренон	+ИАПФ/БРА 12,5–25 мг/сут; -ИАПФ/БРА 50 мг/сут	+ИАПФ/БРА 50 мг/сут; -ИАПФ/БРА 100–200 мг/сут	Не показан при СКФ<30/ не показан при СКФ<50
Триамтерен	+ИАПФ/БРА 25 мг/сут; -ИАПФ/БРА 50 мг/сут	+ИАПФ/БРА 100 мг/сут; -ИАПФ/БРА 200 мг/сут	Не рекомендуется при СКФ<50

Таблица 4. Фармакологические особенности фуросемида и торасемида

Препарат	Биодоступность, %	Период полувыведения	Выведение, %	Длительность действия, ч	Дозы, мг/сут		Кратность приема в сутки
					начальная	максимальная	
Фуросемид	10–90	1,5–2	Почки – 60, печень – 40	6–8	20–40	600	1–2 (3)
Торасемид	80–100	3–4	Почки – 20, печень – 80	12–24	2,5–10	100–200	1

лее 100 мм рт. ст. – Эуфиллин (10 мл 2,4% раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы – внутривенно Лазикс) или сердечные гликозиды, при более низком артериальном давлении – допамин (2–5 мкг/мин);

- возможно сочетать диуретики с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипопроteinемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы);
- при выраженной гипотонии – комбинировать с положительными инотропными средствами (левосимендан, добутамин, допамин) и, в крайнем случае, с глюкокортикоидами (только на период критической гипотонии);
- при систолическом артериальном давлении более 125 мм рт. ст. эффективной может быть комбинация с вазодилататорами (нитроглицерин, нитропруссид натрия);
- назначать рекомендованные комбинации диуретиков в зависимости от ФК ХСН;
- механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункции, парацентез, изолированная ультрафильтрация с помощью аппарата «Призма») использовать по витальным показаниям.

Фармакологические особенности торасемида

Оптимальным препаратом из группы петлевых диуретиков при лечении больных с ХСН является торасемид (Триграм, «Польфарма»), который полностью биоэквивалентен препарату Торем (компания «Рош») и рекомендуется ОССН всем пациентам с ХСН начиная с II ФК [7]. Механизм действия препарата связан с торможением ренальной реабсорбции ионов натрия и хлора в восходящей части петли Генле. Стартовая доза препарата составляет 2,5–5 мг и при необходимости может быть увеличена до 100–200 мг/сут. Торасемид очень хорошо всасывается при пероральном приеме (максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1–2 ч). Биодоступность препарата не зависит от приема пищи, биодоступность составляет 80–90%, что существенно выше, чем у фуросемида. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид (длительность эффекта до 18 ч) и имеет более продолжительный период полувыведения (3–4 ч) по сравнению с фуросемидом (1 ч). Общий клиренс торасемида – 40 мл/мин, ренальный – приблизительно 10 мл/мин. Основной метаболит М5 ди-

уретическим действием не обладает, а на долю метаболитов М1 и М3 приходится около 10% фармакодинамического действия. При почечной недостаточности общий клиренс и период полувыведения торасемида не меняются. Торасемид и его метаболиты в организме не кумулируют. Фармакокинетические свойства при внутривенном и пероральном применении торасемида у пожилых добровольцев (65–83 года) и у молодых (19–28 лет) были идентичны [14, 15].

По сравнению с группой здоровых добровольцев более медленное выведение торасемида отмечалось у пациентов с застойной ХСН после приема 20 мг per os. Торасемид не оказывает клинически существенного влияния на СКФ в дозировках до 20 мг/сут. Уменьшение СКФ зарегистрировано после внутривенного введения 200 мг торасемида у пациентов с ХБП, однако разовая доза 100 мг такого действия не имела. Данный эффект, возможно, является вторичным и связан со снижением артериального давления. Наоборот, на фоне дозы торасемида 10–20 мг у пациентов с ХСН отмечено увеличение выделения креатинина с мочой. У пациентов с циррозом печени время выведения почками торасемида в дозе 10 мг (введенного как внутривенно, так и перорально) увеличивалось (на 46%), но натрийурез был таким же, как у здоровых исследуемых. Период полувыведения при хронической почечной недостаточности составляет 5 ч, при застойной ХСН – 6,6 ч, при циррозе – 8 ч. По мнению большинства авторов, эквивалентное соотношение доз фуросемида и торасемида составляет 4–8:1 для здоровых лиц, 4:1 – для пациентов с сердечной недостаточностью и 2:1 – при хронической почечной недостаточности [16–18]. В табл. 4 представлены основные фармакологические особенности торасемида и фуросемида.

При назначении торасемида в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно без существенного выведения калия [19]. Преимущество торасемида в дозе 2,5–5 мг/сут состоит в отсутствии пикового диуретического эффекта, присущего фуросемиду. Назначение торасемида не приводит к развитию эффекта «рикошета», снижает риск гипокалиемии и связанный с ней риск развития тяжелых нарушений ритма [20].

Достоинство и отличие торасемида от других петлевых диуретиков – его способность уменьшать активность ре-

нин-ангиотензин-альдостероновой системы. Согласно результатам проведенных исследований прием торасемида снижает чувствительность рецепторов ангиотензина II 1-го типа, что приводит к блокаде индуцированного им вазоспазма. В исследованиях показано, что торасемид способен ингибировать вазоконстрикторный эффект ангиотензина II [21]. Ослабление чувствительности гладкомышечных клеток сосудистой стенки к эндогенным вазоконстрикторным факторам (в том числе и к норадреналину) под влиянием торасемида объясняют активацией натрий-кальциевого насоса, обеспечивающего выведение ионов кальция из клетки в обмен на вход ионов натрия, а также подавлением входа ионов кальция в клетку. Имеются доказательства прямого влияния торасемида на симпатико-адреналовую систему [22, 23].

На фоне приема торасемида у пациентов с умеренно выраженной ХСН отмечается уменьшение симпатической активности в виде снижения уровня адреналина. Препарат также оказывает влияние на увеличение синтеза простаглицлина и уменьшение образования тромбосана. Торасемид обладает антиальдостероновыми свойствами: блокирует ангиотензин II-индуцированную продукцию альдостерона и ингибирует связывание альдостерона в тубулярных клетках почек в такой же степени, как и спиронолактон [24]. При этом препарат влияет на альдостероновые рецепторы не только в почечных канальцах, но и миокарде. На фоне приема торасемида происходит уменьшение объемной фракции коллагена и выраженности фиброза. Антипролиферативный эффект объясняют подавлением активности карбокситерминальной протеиназы проколлагена I типа – фермента, который катализирует альдостеронзависимую трансформацию проколлагена I типа в коллаген [25–28]. У фуросемида и пролонгированной формы торасемида антифибротических эффектов не было выявлено [29].

Клиническая эффективность торасемида при ХСН

С момента внедрения торасемида в клиническую практику было проведено большое количество исследований с его участием у пациентов с ХСН. В большинстве работ торасемид сравнивался с фуросемидом, который долгие годы оставался эталонным препаратом в лечении отечного синдрома. Исследование PEACH было первым крупным рандомизированным исследованием, в котором сравнивалось влияние этих препаратов на исходы и качество жизни больных с ХСН II–III ФК [30]. За время наблюдения достоверных различий в клинической эффективности, влиянии на смертность и в частоте госпитализаций выявлено не было, однако торасемид в большей степени улучшал качество жизни больных. В ряде исследований применение торасемида приводило к уменьшению частоты и продолжительности госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН по сравнению с больными, получавшими фуросемид [31, 32].

В 2002 г. были опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure), включившего 1377 пациентов с ХСН II–III ФК [33]. Через 12 мес наблюдения в группе больных, получавших торасемид в дозе 10 мг/сут, по сравнению с больными, которых лечили фуросемидом в дозе 40 мг/сут и другими диуретиками, произошло достоверное снижение общей смертности – на 51,5%, сердечно-сосудистой – 59,7% и внезапной – 65,8%. Отмечалось более значимое снижение ФК ХСН на фоне терапии торасемидом. При этом на фоне приема торасемида гипокалиемия развивалась достоверно реже, чем на фоне приема фуросемида (12,9 и 17,9% соответственно, $p=0,013$). Результаты исследования TORIC показали способность петлевого диуретика торасемида не только улучшать клиническое состояние больных с ХСН, но и положительно влиять на долгосрочный прогноз.

В исследовании М.Ямато и др., проведенном в 2003 г., назначение торасемида в дозе 4–8 мг/сут в течение 6 мес у больных с ХСН II–III ФК способствовало достоверному снижению концентрации натрийуретического гормона в плазме крови, уменьшению конечно-диастолического размера, индекса массы миокарда и показателей диастолической функции ЛЖ. Эффекты торасемида зависели от дозы препарата и были более выраженными при его назначении в дозе 8 мг/сут по сравнению с дозой 4 мг/сут [34].

Клиническая эффективность торасемида была продемонстрирована в более поздних российских исследованиях. По результатам рандомизированного многоцентрового исследования ДУЭЛЬ-ХСН, в которое были включены 470 пациентов с декомпенсированной ХСН II–IV ФК, применение торасемида позволило достичь компенсации на 5 дней раньше, чем применение фуросемида. Толерантность к физической нагрузке в пробе с 6-минутной ходьбой у пациентов, получавших торасемид, была достоверно выше, чем у больных, которых лечили фуросемидом (160 и 133 м соответственно, $p<0,01$). Кроме этого, торасемид оказал достоверное положительное влияние на показатели диастолической функции ЛЖ. Терапия торасемидом приводила к меньшей потере калия и сокращению частоты побочных явлений по сравнению с терапией фуросемидом (0,3 и 4,2% соответственно) [35].

В другом российском открытом многоцентровом рандомизированном исследовании ТРИОЛЯ [28] изучались эффекты торасемида (Триграм, «Польфарма») и фуросемида у пациентов с компенсированной ХСН II–III ФК. Через 6 мес наблюдения в обеих группах больных отмечалось достоверное и выраженное в одинаковой степени снижение ФК ХСН. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы также отмечались у больных обеих групп, но более выраженной динамика показателей была на фоне приема торасемида. Только терапия торасемидом сопровождалась достоверным возрастанием ФВ ЛЖ, снижением уровня натрийуретического гормона и улучшением диастолической функции ЛЖ. Прием торасемида привел к значительному снижению уровня альдостерона (на 22,6%, $p<0,001$), чего не наблюдалось у пациентов, получавших фуросемид. Прием фуросемида ассоциировался с достоверным повышением уровня маркера синтеза коллагена (на 17,8%, $p<0,001$).

Согласно результатам казахского рандомизированного многоцентрового исследования ПОЭТ, лечение пациентов с ХСН II–III ФК торасемидом по сравнению с фуросемидом в составе комбинированной терапии сопровождалось более выраженным уменьшением отечного синдрома, улучшением качества жизни, показателей систолической функции ЛЖ, повышением толерантности к физической нагрузке [36].

Заключение

На основании изложенного можно сделать вывод, что торасемид – единственный препарат из группы петлевых диуретиков с доказанным влиянием на прогноз при ХСН, который снижает сердечно-сосудистую и внезапную смертность. Торасемид уменьшает частоту и продолжительность госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН, выраженность клинических проявлений, повышает переносимость физической нагрузки, улучшает показатели диастолической функции ЛЖ и качество жизни больных.

Таким образом, торасемид – оптимальный диуретик для лечения больных с ХСН, обеспечивающий не только необходимый мочегонный эффект без развития существенных побочных реакций, характерных для представителей этого класса лекарственных средств, но и обладающий свойствами нейрогуморального модулятора.

Литература/References

- Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. Сердечная недостаточность. 2003; 4 (1): 26–30. / Belenkov Yu.N., Fomin I.V., Mareev V.Yu. i dr. Pervye rezul'taty Rossiiskogo epidemiologicheskogo issledovaniya po KhSN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2003; 4 (1): 26–30. [in Russian]
- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). Сердечная недостаточность. 2004; 5 (1): 4–7. / Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu. i dr. Bol'nye s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu v rossiiskoi ambulatornoi praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lecheniya (po materialam issledovaniya EPOkHA–O–KhSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2004; 5 (1): 4–7. [in Russian]
- Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7 (1): 112–5. / Ageev F.T., Belenkov Yu.N., Fomin I.V. i dr. Rasprostranennost' khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii – dannye EPOkHA–KhSN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2006; 7 (1): 112–5. [in Russian]
- Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). Сердечная недостаточность. 2006; 7 (3): 3–7. / Belenkov Yu.N., Fomin I.V., Mareev V.Yu. i dr. Rasprostranennost' khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii – dannye EPOkHA–KhSN (chast' 2). Serdechnaia nedostatochnost'. 2006; 7 (3): 3–7. [in Russian]
- Бадин Ю.В., Фомин И.В. Выживаемость больных ХСН в когортной выборке Нижегородской области (данные 1998–2002 годов). Всероссийская конференция ОССН «Сердечная недостаточность, 2005 год». М., 2005; с. 31–2. / Badin Yu.V., Fomin I.V. Vyzhivaemost' bol'nykh KhSN v kogortnoi vyborke Nizhegorodskoi oblasti (dannye 1998–2002 godov). Vserossiiskaya konferentsiia OSSN «Serdechnaia nedostatochnost', 2005 god». M., 2005; s. 31–2. [in Russian]
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003; 24 (5): 442–63.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472. / Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (chetvertiy peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005. / Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistyykh lekarstvennykh sredstv. 3-e izd. M., 2005. [in Russian]
- Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М. и др. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2006. / Muhin N.A., Kozlovskaja L.V., Shilov E.M. i dr. Ratsional'naja farmakoterapiya v nefrologii: rukovodstvo dlja praktikujushih vrachei. M.: Litterra, 2006. [in Russian]
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Национальные рекомендации РКО, НОНР, РАЭ, РМОАГ, НОА, РНМОТ. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Рос. кардиол. журн. 2014; 8 (112): 7–37. / Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. i dr. Natsional'nye rekomendatsii RKO, NONR, RAE, RMOAG, NOA, RNMOT. Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaja bolezn' pochek: strategii kardio-nefroproteksii. Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 8 (112): 7–37. [in Russian]
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012; 14 (8): 803–69.
- Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. J Am Coll Cardiol 1996; 28 (2): 376–82.
- Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339 (6): 387–95.
- Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther 1995; 57: 601–9.
- Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs Today 1994; 8: 1–28.
- Murray MD, Haag KM, Blak PK et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. Pharmacotherapy 1997; 17: 98–106.
- Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M et al. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. Biochem Pharmacol 2007; 23: 143–8.
- Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmaco-economic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. Clin Ther 1999; 21 (5): 854–6.
- Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187–92.
- Евдокимова В.В., Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Тёблов К.И. Особенности применения торасемида у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 50–6. / Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Tebloev K.I. The characteristics of torasemide application in patients with arterial hypertension and chronic heart failure. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 50–6. [in Russian]
- Fortuno A, Muniz P, Ravassa S. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1999; 34: 138–43.
- Harada K, Izawa H, Nishizawa T et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 53 (6): 468–73.
- Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. Heart 2006; 92: 1434–40.
- Uchida T, Yananaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. Eur J Pharmacol 1991; 205: 145–50.
- Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63: 97–105.
- Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (11): 2028–35.
- Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (9): 859–67.
- Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Пиляревский С.Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2): 55–62. / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Giliarovskii S.R. i dr. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniya torasemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Vliianie na markery fibroza miokarda. Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (2): 55–62. [in Russian]
- The TORAFIC Investigators Group. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study. Clin Ther 2011; 33 (9): 1204–13.
- Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmaco-economic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. Clin Ther 1999; 21 (5): 854–6.
- Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med 2001; 111 (7): 513–20.
- Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? Schweiz Rundsch Med Prax 2002; 91 (37): 1467–75.
- Cosin J, Diez J, TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4): 507–13.
- Yamato M, Sasaki T, Honda M et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circulat J 2003; 67 (5): 384–90.
- Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). Сердечная недостаточность. 2011; 12 (3): 3–10. / Mareev V.Yu., Vygodin V.A., Belenkov Yu.N. Diureticheskaja terapija effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuvera) i furosemida v lechenii bol'nykh s obostreniem Khronicheskoi Serdechnoi Nedostatochnosti (DUEL'-KhSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2011; 12 (3): 3–10. [in Russian]
- Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Исабекова А.Х. Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемида в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ». Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (5): 495–9. / Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Isabekova A.Kh. Klinicheskaja effektivnost' petlevogo diuretika torasemida v lechenii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Rezul'taty kazakhstanskogo mnogotsentrovogo issledovaniya «POET». Ratsional'naja farmakoterapiya v kardiologii. 2014; 10 (5): 495–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

Коваленко Елена Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Ложкина Марина Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Воронина Галина Васильевна – сотр. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, врач-кардиолог ГВМУ

Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения

Ю.А.Карпов[✉]

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Главной целью лечения хронической ишемической болезни сердца (ИБС) является снижение риска развития осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда, и смертности (увеличение продолжительности жизни) при обеспечении хорошего качества жизни. В последнее время появились новые возможности в лечении ИБС: увеличение продолжительности применения двойной антиагрегантной терапии и более интенсивное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности с помощью комбинированной терапии, новые схемы антиангинальной терапии и некоторые другие. Уточнены позиции инвазивного лечения, включая соотношение между эндоваскулярным лечением и коронарным шунтированием. Современная многокомпонентная стратегия ведения больного с хронической ИБС позволяет добиваться не только улучшения качества жизни, но и увеличения продолжительности жизни, в том числе без сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, медикаментозное лечение, антиангинальная терапия, инвазивное лечение.

✉ yuri_karpov@inbox.ru

Для цитирования: Карпов Ю.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 38–44.

Chronic ischemic heart disease: treatment news

Yu.A.Karpov[✉]

Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3-ia Cherepkovskaya, d. 15a

The main aim of chronic ischemic heart disease (IHD) treatment is to reduce the risk of complications – especially a myocardial infarction, and mortality (to increase life expectancy) in providing a good quality of life. New treatment options for IHD have been worked out recently: the increase of duration of dual antiplatelet therapy and intensive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels as a part of combined therapy, new schemes of antianginal therapy and some others. The characteristics of invasive treatment, including the correlation between endovascular treatment and coronary artery bypass graft surgery, have been outlined. Modern multi-component strategy using for management of patients with chronic IHD allows us to improve not only the quality of life, but also to increase life expectancy, without cardiovascular complications.

Key words: chronic ischemic heart disease, drug therapy, antianginal therapy, invasive treatment.

✉ yuri_karpov@inbox.ru

For citation: Karpov Yu.A. Chronic ischemic heart disease: treatment news. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 38–44.

Около 1/2 всех смертельных исходов в течение года в нашей стране приходится на сердечно-сосудистые заболевания, главным образом ишемическую болезнь сердца (ИБС). В этой связи решение важнейшей социальной задачи – увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 75,3 года к 2030 г. – не может быть реализовано без повышения эффективности лечения больных с ИБС. Следует напомнить, что главной целью терапии хронической ИБС является снижение риска развития осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда (ИМ) и смертности (увеличение продолжительности жизни) при обеспечении хорошего качества жизни (КЖ) [1, 2]. В нашей стране, по последним данным, на амбулаторном наблюдении находятся более 8 млн пациентов с установленным диагнозом ИБС, которые должны получать современное медикаментозное, а при необходимости, в определенных клинических ситуациях, и инвазивное лечение.

В схему медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями по ведению больных со стабильной ИБС включены препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз при этом заболевании (табл. 1), которые обязательны для назначения, если нет прямых противопоказаний к их приему, а также многочисленная группа антиангинальных или антиишемических препаратов [1].

Профилактика осложнений ИБС осуществляется с помощью назначения антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота – АСК или клопидогрел), статинов (важно достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП), препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы. Имеются доказательства эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и рамиприла, а при их непереносимости – блокаторов рецепторов ангиотензина. Наиболее выражены протективные эффекты ИАПФ у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), перенесенным ИМ, сахарным диабетом (СД), артериальной гипертонией (АГ), однако и у

больных с ИБС без указанных состояний можно рассчитывать на снижение сердечно-сосудистого риска. Также в схеме лечения ИБС находились β-адреноблокаторы (β-АБ), которые рекомендовались всем пациентам после перенесенного ИМ.

Какие произошли изменения или появились дополнительные возможности, применение которых в повседневной клинической практике улучшает результаты лечения больных с ИБС?

Препараты, улучшающие прогноз при хронической ИБС

Антиагрегантная терапия. У большинства пациентов со стабильной ИБС по-прежнему отдается предпочтение назначению АСК в диапазоне доз от 75 до 150 мг/сут, что связано с благоприятным соотношением пользы и риска, а также низкой стоимостью лечения. Клопидогрел рассматривается как препарат 2-й линии, назначаемый в дозе 75 мг 1 раз в день при непереносимости АСК или в качестве альтернативы АСК у больных с распространенным атеросклеротическим поражением.

Комбинированная или двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), включающая АСК и второй антиагрегант (тикагрелор или клопидогрел), является стандартом лечения для больных, переживших острый коронарный синдром – ОКС (в зависимости от стратегии ведения), а также пациентов со стабильной ИБС, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам – ЧКВ (АСК с клопидогрелом). Длительность лечения в этих случаях в зависимости от типа имплантируемого стента не превышала 1 года после события. В последнее время активно изучались эффективность и безопасность ДАТ у больных через 1 год и более перенесенного ИМ. После завершения нескольких исследований, особенно исследования PEGASUS-TIMI 54 [3, 4], стало очевидным, что у пациентов после перенесенного ИМ через 1 год можно рассмотреть возможность более длительного назначения ДАТ, особенно в случаях высо-

кого риска ишемических осложнений и низком риске кровотечений, что было отмечено в новых европейских рекомендациях по лечению больных с ИМ без подъема *ST* [5]. Недавно было зарегистрировано новое показание для применения тикагрелора.

Что касается пациентов с хронической ИБС, согласно американским рекомендациям по ведению этих больных [5], ДАТ может быть рассмотрена в тех случаях, когда имеется высокая вероятность развития ишемических осложнений.

Липидснижающая терапия. Всем пациентам с доказанной ИБС рекомендовано назначение статинов в дозах, которые позволяют достичь целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л или более 50% от исходного уровня. Для этих целей часто используются высокие дозы статинов – аторвастатин 40–80 мг или розувастатин 20–40 мг. Вместе с тем недавно в исследовании IMPROVE-IT было показано, что у пациентов с ОКС длительное применение комбинированной терапии симвастатин + эзетимиб, которая больше снижает ХС ЛПНП, чем монотерапия, достоверно улучшает сердечно-сосудистый прогноз [6]. Это позволяет рекомендовать такую комбинированную терапию у больных с недостаточным снижением ХС ЛПНП на монотерапии статинами.

Недавно зарегистрированный (США и Европейский союз) новый класс липидснижающих препаратов – моноклональные антитела-ингибиторы PCSK9 или пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (ПСКТ9) при подкожном введении 1 раз в 2–4 нед снижают ХС ЛПНП на 40–60%, в том числе на фоне статинов, обладают хорошей переносимостью. Уже сейчас эти препараты (регистрация препаратов алирокумаб и эволокумаб в России планируется в 2016 г.) могут существенно повысить эффективность терапии пациентов с семейной формой гиперхолестеринемии, а также при непереносимости статинов. В дальнейшем при благоприятном завершении целой серии клинических исследований, в которых изучаются эффективность и безопасность ингибиторов ПСКТ9 при длительном применении, эти препараты могут применяться в лечении пациентов с ИБС вместе со статинами для преодоления «остаточного» риска.

β-АБ. Как уже отмечалось, β-АБ рекомендовались всем больным после ИМ без ограничения по длительности применения независимо от наличия стенокардии и других показаний к их применению, так как ранее были получены доказательства улучшения прогноза в этой когорте больных. Однако многие эксперты отмечали, что назначение β-АБ спустя 3 года и более после перенесенного ИМ пациентам без стенокардии и без сердечной недостаточности не имеет доказательств улучшения прогноза. Дело в том, что исследований длительностью более 2–3 лет с целью оценки влияния β-АБ на прогноз после ИМ не было. Недавно в американских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной ИБС впервые было отмечено, что если через 3 года после ИМ нет стенокардии, хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ, АГ, то терапию β-АБ можно закончить [5]. Таким образом, указывается на необязательность терапии β-АБ в отсутствие стенокардии и других показаний для назначения препаратов этого класса.

Антиангинальная (антиишемическая) терапия

Терапия, направленная на устранение ишемических проявлений стенокардии и/или безболевого ишемии миокарда, включает β-АБ, блокаторы кальциевых каналов (БМК), пролонгированные нитраты, ингибитор *if*-каналов клеток синусового узла (ивабрадин), цитопротективные препараты (триметазидин), ингибитор позднего натриевого тока (ранолазин) и активатор калиевых каналов (никорандил). Все эти препараты оказывают анти-

Таблица 1. Медикаментозное лечение хронической ИБС

Препараты, улучшающие прогноз заболевания:

- Антитромбоцитарные (АСК, клопидогрел)
- Статины
- Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Препараты, улучшающие симптомы заболевания:

- β-АБ
- АК
- Нитраты и нитратоподобные средства (молсидомин)
- Ивабрадин
- Никорандил
- Ранолазин
- Триметазидин

ангинальное (антиишемическое) действие, которое было доказано в ходе контролируемых клинических исследований.

β-АБ. Для лечения стенокардии β-АБ назначают в минимальной дозе, которую при необходимости постепенно повышают до полного контроля приступов стенокардии или достижения максимальной дозы. Считается, что максимальное снижение потребности миокарда в кислороде и прирост коронарного кровотока достигаются при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 50–60 уд/мин. При недостаточной эффективности, а также невозможности использовать максимальные дозы β-АБ из-за нежелательных проявлений целесообразно комбинировать их с антагонистами кальция – АК (дигидропиридиновыми производными длительного действия) или ивабрадином. При возникновении нежелательных явлений может потребоваться уменьшение дозы β-АБ или даже их отмена. В этих случаях следует рассмотреть назначение других ритмурежающих препаратов – верапамила или ивабрадина. Последний в отличие от верапамила может присоединяться к β-АБ для улучшения контроля ЧСС и увеличения антиишемической эффективности. При необходимости можно присоединять к β-АБ никорандил. У больных со стабильной стенокардией в сочетании с СД могут быть использованы ранолазин или триметазидин.

БМК. Препараты этой группы применяют для профилактики приступов стенокардии. Ритмурежающие БМК (дилтиазем, верапамил) уменьшают ЧСС, угнетают сократимость миокарда и могут замедлить атриовентрикулярную проводимость. АК также назначают в случаях, когда β-АБ противопоказаны или не переносятся. Эти препараты обладают рядом преимуществ перед другими антиангинальными и антиишемическими средствами и могут применяться у более широкого круга больных с сопутствующими заболеваниями, чем β-АБ. Препараты этого класса показаны при сочетании стабильной стенокардии с АГ. Рекомендуется для улучшения контроля стенокардии более широко применять комбинацию дигидропиридиновых АК с β-АБ.

Нитраты и нитратоподобные средства. Разнообразие лекарственных форм позволяет использовать нитраты пациентам с разной тяжестью заболевания как для купирования, так и профилактики приступов стенокардии. Нитраты могут использоваться в комбинации с другими антиангинальными препаратами. Ослабление чувствительности к нитратам нередко развивается при длительном использовании препаратов пролонгированного действия или трансдермальных лекарственных форм. Для профилактики толерантности к нитратам и ее устранения рекомендуется прерывистый прием нитратов в течение суток; прием нитратов средней продолжительности действия – 2 раза в сутки, пролонгированного действия – 1 раз в сутки; альтернативная терапия молсидомин.

Молсидомин, который близок к нитратам по механизму антиангинального действия, назначают при непереносимости нитратов. Обычно его назначают пациентам с противопоказаниями к применению нитратов (с глаукомой),

при плохой переносимости (сильная головная боль) нитратов или толерантности к ним.

Ингибитор синусового узла ивабрадин. В основе антиангинального действия ивабрадина – селективное снижение ЧСС посредством ингибирования трансмембранного ионного тока I_f в клетках синусового узла. В отличие от β -АБ ивабрадин снижает только ЧСС, не влияет на сократимость, проводимость и автоматизм миокарда, а также артериальное давление (АД). Препарат рекомендуется для лечения стенокардии у больных с синусовым ритмом с противопоказаниями/непереносимостью к приему β -АБ или вместе с β -АБ при их недостаточном антиангинальном эффекте. Было показано, что присоединение препарата к β -АБ у пациентов с ИБС со сниженной ФВ ЛЖ и ЧСС > 70 уд/мин улучшает прогноз заболевания. Препарат не рекомендуется назначать одновременно с БКК.

Никорандил. Антиангинальный и антиишемический препарат никорандил одновременно обладает свойствами органических нитратов и активирует аденозинтрифосфатзависимые калиевые каналы. Прием никорандила эффективно уменьшает ишемию миокарда – обеспечивает одновременное снижение после- и преднагрузки на ЛЖ при минимальном влиянии на гемодинамику и не имеет многих недостатков, характерных для стандартных противоишемических средств. Открывая аденозинтрифосфатзависимые калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [7, 8].

Показано, что однократная доза никорандила (10 или 20 мг), принятая за 2 ч до внутривенного коронарного вмешательства у пациентов с ОКС, снижала частоту случаев повышения уровня тропонина I, а также частоту увеличения тропонина в 3 и 5 раз по сравнению с верхней границей нормы по сравнению с контрольной группой [9]. Доказано также, что никорандил способен уменьшать частоту развития аритмий [10], агрегацию тромбоцитов [11], стабилизировать коронарную бляшку [12], способствовать снижению выраженности свободнорадикального окисления [13], нормализовать функцию эндотелия [14] и симпатическую нервную активность в сердце [15, 16].

Никорандил не вызывает развития толерантности, не влияет на АД, ЧСС, проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы. Рекомендуется для лечения больных с микроваскулярной стенокардией (при неэффективности β -АБ и АК). Препарат может также применяться для купирования приступов стенокардии.

В отношении других антиангинальных препаратов нет данных о влиянии на прогноз у больных со стабильной ИБС. Исключение составил препарат никорандил, который в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IONA (Impact Of Nicorandil in Angina; Великобритания, $n=5126$, средний период наблюдения 1,6 года) достоверно на 17% уменьшил риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации связи с сердечной болью ($p=0,014$) и на 21% уменьшил риск возникновения ОКС ($p=0,028$) [17]. Причем максимальное снижение абсолютного риска неблагоприятных событий наблюдалось у пациентов с наибольшим исходным риском [18].

В многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании в параллельных группах JCAD (Japanese Coronary Artery Disease; Япония, $n=5116$, средний период наблюдения 2,7 года) изучалось влияние никорандила на отдаленные исходы у больных с ИБС. Частота основной конечной точки (смерть от любых причин) в группе никорандила была на 35% ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,0008$). Также в группе никорандила отмечалось

достоверное снижение частоты дополнительных конечных точек: сердечной смерти (-56%), фатального ИМ (-56%), цереброваскулярной и сосудистой смерти (-71%), застойной сердечной недостаточности (-33%), внебольничной остановки кровообращения и дыхания (-64%) [19].

В другом наблюдательном исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study; Япония, $n=1846$, медиана периода наблюдения 709 дней) пациентам с острым ИМ, перенесшим экстренное ЧКВ, никорандил, назначенный перорально с момента выписки, снижал риск смерти от любых причин на 50,5% ($p=0,0393$) вне зависимости от исхода ЧКВ [20]. Однако никорандил используется в клинической практике только для терапии стенокардии.

Рандомизированные клинические исследования с применением никорандила отечественного производства выявили дополнительные клинические эффекты у больных со стабильной ИБС по отношению к изосорбида-5-мононитрату: улучшение показателей эректильной функции и увеличение прироста диаметра кавернозных артерий у мужчин, увеличение скорости мозгового кровотока, что особенно важно для пожилых пациентов, имеющих недостаточность мозгового кровообращения [21]. Добавление никорандила к стандартной терапии стабильной стенокардии способствовало достоверному снижению концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ($p=0,003$) и уровня фибриногена ($p=0,042$) на фоне приема розувастатина, что подтверждает положительное влияние никорандила на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления [22]. Применение никорандила у больных со стабильной стенокардией III функционального класса, осложненной сердечной недостаточностью с низкой ФВ ЛЖ, позволило не только получить более выраженный антиангинальный эффект, но и улучшить систолическую функцию сердца, уменьшить ремоделирование ЛЖ [23].

Ранолазин селективно ингибирует поздние натриевые каналы, которые предотвращают перегрузку внутриклеточным кальцием – негативным фактором при ишемии миокарда. Ранолазин снижает сократимость и жесткость миокарда, улучшает перфузию миокарда, снижает потребность миокарда в кислороде, при этом не оказывает влияния на частоту сердечного ритма и АД. Обычно назначается в комбинации с терапией при недостаточной антиангинальной эффективности основных лекарственных средств.

В недавно завершившемся исследовании изучалось влияние ранолазина на течение ИБС у больных после неполной реваскуляризации миокарда с помощью ЧКВ со стентированием [24]. Ранее было показано, что у 80% пациентов после ЧКВ имеется неполная реваскуляризация миокарда, что в последующем связано с более высокой смертностью и повторными госпитализациями с реваскуляризацией. В исследование RIVER-PCI были включены 2619 больных между ноябрем 2011 г. и маем 2013 г. в 245 центрах в Израиле, США, Европе и России, которых рандомизировали для получения ранолазина по 1000 мг 2 раза в сутки ($n=1332$) или плацебо ($n=1297$). Трехсосудистое поражение было у 44% больных, у 33% была хроническая полная окклюзия и 14% ранее перенесли операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). У всех была неполная реваскуляризация, которая определялась как наличие одного или более поражений с 50% диаметром стеноза и более в коронарной артерии (КА) 2 мм в диаметре и более.

Средний срок наблюдения составил 643 дня, в течение которых у 26,2% пациентов группы ранолазина и у 28,3% группы плацебо возникли события комбинированной первичной конечной точки (связанная с ишемией миокарда реваскуляризация или госпитализация без реваскуляризации). Различия не имело достоверного значения (отношение рисков 0,95). Вместе с тем исследователи

отметили очень высокую частоту сердечно-сосудистых событий у больных с неполной реваскуляризацией. Почти в 1/2 случаев повторно проведенной реваскуляризации, связанной с развитием ишемии, ЧКВ выполнялось на стенозах, которые ранее остались нелечеными. Не было установлено достоверных различий в частоте развития отдельных событий первичной или вторичных конечных точек: реваскуляризация, связанная с ишемией (15,3% против 15,5% соответственно в группах ранолоазина и плацебо); госпитализация, связанная с ишемией без реваскуляризации (15,3% против 17,9%); сердечно-сосудистая смерть (1,6% против 1,6%); внезапная сердечная смерть (0,5% против 0,9%) или ИМ (8,4% против 9,0%). В группе ранолоазина чаще встречались транзиторные ишемические атаки по сравнению с группой плацебо (1,0% против 0,2%; отношение рисков 4,36; $p=0,02$) и достоверно больше больных закончили исследование преждевременно по всем причинам (40,0% против 35,7%, $p=0,006$); табл. 2.

Одной из возможных причин неудачного завершения проекта исследователи считают отсутствие объективных доказательств возобновления ишемии после ЧКВ как критерия включения в исследование. Таким образом, применение ранолоазина у пациентов с хронической ИБС после неполной реваскуляризации не оказывает влияния на прогноз заболевания [24].

После публикации основного результата исследования RIVER-PCI был проведен новый анализ оценки КЖ по опроснику QoL (Quality of Life) [25]. Анализ 2389 участников исследования показал, что хотя в обеих группах было значительное улучшение КЖ по шкале Сизтловского опросника в течение 1 мес и 1 года после индексного ЧКВ, достоверных отличий между группами ранолоазина и плацебо выявлено не было. Однако у пациентов с СД и в группе с более тяжелой стенокардией исходно было достоверное улучшение по этому опроснику через 6 мес после вмешательства, которое нивелировалось к 12 мес.

Триметазидин. Препарат является антиишемическим метаболическим модулятором, улучшает метаболизм и энергообеспечение миокарда, уменьшает гипоксию миокарда, не оказывая влияния на показатели гемодинамики. Может назначаться с любыми другими антиангинальными препаратами. Недавно были внесены ограничения по назначению препарата при двигательных расстройствах (болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мышечная ригидность и синдром беспокойных ног). В настоящее время изучается эффективность препарата в снижении риска сердечно-сосудистых событий у более чем 7 тыс. больных после ЧКВ со стентированием в международном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (AT-PCI).

Особенности медикаментозного лечения вазоспастической стенокардии

β -АБ при вазоспастической стенокардии на фоне ангиографически интактных КА не рекомендуются. Наилучшие результаты по профилактике ишемии у больных с вазоспастической стенокардией показывают БКК. Вместе с тем практически нет данных о влиянии такой терапии на прогноз вазоспастической стенокардии. Недавно исследователи из японской Ассоциации коронарного спазма провели многоцентровое исследование [26], в которое были включены 1429 пациентов (средний возраст 66 лет; мужчины/женщины 1090/339) с вазоспастической стенокардией (диагноз выставлялся по решению участвующих врачей). Более 90% больных получали терапию БКК; 695 (49%) принимали разные нитраты, такие как нитроглицерин, изосорбида мононитрат и динитрат (551 пациент) и никорандил (306 больных). Первичной конечной точкой была сумма кардиальных событий (сердечно-сосу-

Таблица 2. Исследование RIVER-PCI: влияние ранолозина на течение ИБС у пациентов с неполной реваскуляризацией после ЧКВ

События	Ранолозин (n=1332)	Плацебо (n=1297)	p
Первичная конечная точка*	345 (26,2%)	364 (28,3%)	НД
Реваскуляризация, связанная с ишемией	15,3%	15,5%	НД
Госпитализация, связанная с ишемией без реваскуляризации	15,3%	17,9%	НД
ИМ	8,4%	9,0%	НД
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,5%	0,9%	НД
Транзиторная ишемическая атака	1,0%	0,2%	0,02
Прекратили прием	189 (14%)	137 (11%)	0,04

*Первичная конечная точка – реваскуляризация, связанная с ишемией + госпитализация, связанная с ишемией без реваскуляризации. Пациентов с ИБС (n=2619), подвергнутых ЧКВ с неполной реваскуляризацией более чем 1 артерии диаметром более 2 мм со стенозом более 50%, разделили на группы ранолозина 1000 мг 2 раза в день и плацебо; НД – недостоверно.

дистая смерть, нефатальный ИМ, госпитализация с нестабильной стенокардией или сердечной недостаточностью, успешная реанимация).

В течение исследования (в среднем 32 мес) события первичной конечной точки были отмечены у 5,9% пациентов. По данным анализа одинаковых подобранных пар, общая частота кардиальных событий была одинаковой у пациентов, получавших и не получавших длительную терапию нитратами (11% против 8% соответственно в течение 5 лет; отношение рисков 1,28; 95% доверительный интервал – ДИ 0,72–2,28). Монотерапия никорандилом ассоциировалась с нейтральным влиянием на прогноз при вазоспастической стенокардии (отношение рисков 0,8; 95% ДИ 0,28–2,27). Однако, по данным многофакторного анализа (модель Сох), одновременное применение разных нитратов вместе с никорандилом, возможно, повышает риск кардиальных событий (отношение рисков 2,14; 95% ДИ 1,02–4,47; $p=0,044$), особенно при одновременном использовании нитроглицерина и никорандила. Был сделан вывод о том, что длительное применение нитратов в комбинации с БКК не улучшало прогноз у пациентов вазоспастической стенокардией [26].

В тех случаях, когда спазм КА имеет место на фоне стенозирующего атеросклероза, можно назначить небольшие дозы β -АБ – в комбинации с дигидропиридиновыми АК. Прогностическое действие АСК, статинов, ИАПФ при вазоспастической стенокардии на фоне ангиографически интактных КА не изучено.

Особенности медикаментозного лечения микрососудистой стенокардии

В настоящее время для терапии этой формы ИБС также рекомендуется назначение статинов и антиагрегантов. Для предупреждения приступов в первую очередь назначаются β -АБ, а при недостаточной эффективности используют АК и нитраты длительного действия. В случаях сохраняющейся стенокардии назначают ИАПФ и никорандил. Ранее были опубликованы клинические наблюдения об эффективности никорандила у больных с этой формой стенокардии.

В закончившемся недавно исследовании RWISE приняли участие 142 пациента (96% женщины; средний возраст 55 лет) с микрососудистой стенокардией [27]. Помимо симптомов, связанных с ишемией миокарда, у всех не было обструктивного поражения КА (стеноз менее 50%) и сниженного коронарного резерва (менее 25) при пробе с ацетилхолином. В этом плацебо-контролируемом исследовании ранолозин не был эффективен в уменьшении количества приступов стенокардии напряжения или улучшения миокардиальной перфузии ($p=0,81$). Однако в группе ранолозина отмечалось снижение симптомов депрессии ($p=0,009$). Таким образом, у больных с микрососудистой стенокардией не было выявлено влияния препарата на резервный индекс миокардиальной перфузии.

Реваскуляризация миокарда при хронической ИБС

При обсуждении вопроса о реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии (баллонная ангиопластика со стентированием КА или АКШ) учитываются следующие обстоятельства:

1. Эффективность антиангинальной терапии. Если после назначения пациенту в том числе комбинированной терапии в оптимальных дозах у него сохраняются приступы стенокардии с неприемлемой для данного конкретного больного частотой, необходимо рассмотреть вопрос о реваскуляризации.
2. Результаты нагрузочных проб. Результаты любой нагрузочной пробы могут выявить критерии высокого риска осложнений, которые говорят о неблагоприятном отдаленном прогнозе.
3. Риск вмешательства. Во внимание принимают анатомические особенности поражения КА, клинические характеристики больного, операционный опыт данного учреждения. Как правило, от инвазивной процедуры воздерживаются в тех случаях, когда предполагаемый риск смерти во время ее проведения превышает риск смерти конкретного пациента в течение 1 года.
4. Вопрос о проведении инвазивного лечения должен подробно обсуждаться с больным, а решение – приниматься коллегиально с участием лечащего врача, хирурга и инвазивного кардиолога. После успешной инвазивной терапии необходимо продолжить принимать медикаментозные средства.

Выбор метода реваскуляризации миокарда

Следует напомнить, что ранее проведенные исследования, в частности исследование COURAGE, не установили преимуществ в улучшении отдаленного прогноза при сравнении двух стратегий ведения больных со стабильной ИБС – только оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) или ЧКВ с имплантацией в основном металлических непокрытых стентов + ОМТ [28]. Недавно были опубликованы результаты почти 12-летнего наблюдения за частью пациентов, ранее принимавших участие в исследовании COURAGE [29]. Оказалось, что при более длительных сроках наблюдения число умерших от всех причин в обеих группах статистически не различалось (табл. 3).

Эти и другие данные свидетельствуют о том, что ЧКВ показано, как правило, только в случае неэффективного антиангинального лечения с целью улучшения КЖ пациентов со стабильной ИБС, так как этот метод инвазивной терапии не оказывает влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий и смертельного исхода [1, 2, 30].

Успешное шунтирование КА улучшает не только КЖ, но и в целом ряде клинических ситуаций – прогноз заболевания, снижая риск развития нефатального ИМ и смерти от

Таблица 3. Исследование COURAGE: влияние ЧКВ на отдаленную выживаемость у пациентов со стабильной ИБС

Информация по выживаемости оказалась доступной для 1211 пациентов или 53% оригинальной популяции со средним периодом наблюдения 11,9 года. Всего за время наблюдения умер 561 пациент, из которых 180 – в течение первого исследования и 381 – в течение продленного периода наблюдения

	ОМТ + ЧКВ	ОМТ	Отношение рисков
Смертность	284 (25%)	277 (24%)	1,03 (95% ДИ 0,83–1,21; $p=0,76$)
ХС ЛПНП, мг/дл	104	105	НД
Триглицериды	175	173	НД
АД	135/74	135/74	НД

сердечно-сосудистых осложнений [30]. Это относится к пациентам, у которых имеются стеноз более 50% основного ствола левой КА; стенозирование проксимальных сегментов всех трех основных КА; коронарный атеросклероз иной локализации с вовлечением проксимального отдела передней нисходящей и огибающей артерий; множественные окклюзии КА; диффузные дистальные гемодинамически значимые стенозы КА. Снижение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ < 45%) является дополнительным фактором в пользу выбора шунтирования как способа реваскуляризации миокарда.

За последние годы было проведено несколько рандомизированных исследований, в которых сравнивались результаты КШ и ЧКВ у больных с многососудистым поражением КА. В исследованиях SYNTAX, FREEDOM и ARTSII использовались только стенты, покрытые лекарством I поколения. Частота тромбозов стентов была от 5 до 10% в течение 5 лет. Поскольку тромбоз стента сопровождается, как правило, неблагоприятным исходом, это определяло худший прогноз в группе стентированных больных по сравнению с оперированными. При использовании стентов с лекарственным покрытием II поколения частота развития тромбозов стентов и, что важно подчеркнуть, необходимость в повторной реваскуляризации меньше. В недавнем метаанализе, в котором проводилось сравнение стентирования и КШ в лечении пациентов с СД с многососудистым поражением, было показано, что частота повторных реваскуляризаций постоянно снижается при изменении технологии ЧКВ от наибольшей при баллонировании к меньшей при применении стентов с лекарственным покрытием I поколения и минимальной в случае имплантации стентов с лекарственным покрытием II поколения [31]. В настоящее время проводятся два крупных исследования (EXCEL и NOBLE), в которых изучается в современных условиях эффективность лечения больных с незащищенным поражением основного ствола левой КА и сложным поражением КА с низким или промежуточным индексом SYNTAX с использованием новой генерации стентов с лекарственным покрытием против КШ [31]. Первые результаты этих исследований ожидаются в 2016 г.

Заключение

ИБС относится к часто встречающимся сердечно-сосудистым заболеваниям и является основной причиной сердечно-сосудистой смертности в России. Схема лечения с назначением антиагрегантов, статинов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антиангинальных препаратов должна применяться у всех больных с диагнозом стабильной ИБС, протекающей с приступами стенокардии.

При возникающих приступах стенокардии несмотря на проводимое лечение и при определенных клинических ситуациях, проводится инвазивное лечение, в выборе которого (стентирование или КШ) принимают участие леча-

щий врач, коронарный хирург и инвазивный кардиолог при учете мнения пациента.

Современная многокомпонентная стратегия ведения больного с хронической ИБС позволяет добиваться не только улучшения КЖ, но и увеличения продолжительности жизни, в том числе без сердечно-сосудистых осложнений.

Литература/References

- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
- Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. М.: Литтерра, 2014; с. 28–36. / Ratsional'naiia farmakoterapiia serdechno-sosudytykh zabolevani. Pod red. E.I.Chazova, Yu.A.Karpova. M.: Litterra, 2014; c. 28–36. [in Russian]
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl Med 2015; 372: 1791–800.
- Mauri L, Kereiakes K, Jeh RW et al. The DAPT Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014; 371: 1016–27.
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. Circulation 2014; 130: 1749–67.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387–97.
- Kinoshita M, Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 1075–88.
- Meany TB, Richardson P, Camm AJ et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 1989; 63: 66–70.
- Yang J, Zhang J, Cui W et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention. Anadolu Kardiyol Derg 2015; 15 (2): 125–31.
- Airaksinen KE, Huikuri HV. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1997; 29 (5): 1035.
- Sakamoto T, Kaikita K, Miyamoto S et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease. Circ J 2004; 68: 232–56.
- Izumiya Y, Kojima S, Araki S et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. Atherosclerosis 2011; 214 (2): 415–21.
- Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardio-protective effects. Drugs 2000; 60: 955–74.
- Sekiya M, Sato M, Funada J et al. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis. J Cardiovasc Pharmacol 2005; 46 (1): 63–7.
- Kasama S, Toyama T, Sumino H et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. J Nucl Med 2007; 48 (10): 1676–82.
- Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 2005; 150 (3): 477.e1–477.e8.

17. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269–75.
18. The IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses. *Heart* 2004; 90: 1427–30.
19. Horinaka S, Yabe A, Yagi H et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74 (3): 503–9.
20. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2012; 59 (1): 14–21.
21. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом по сравнению с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС. *Сердце*. 2013; 12, №2 (70): 83–7. / Bulakhova E.Yu., Korennova O.Yu., Kondrasheva M.N. i dr. Klinicheskie preimushchestva terapii nikorandilom po sravneniiu s izosorbid-5-mononitratom u bol'nykh IBS. *Serdtshe*. 2013; 12, №2 (70): 83–7. [in Russian]
22. Резванова Ю.А., Адамчик А.С. Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2015 8 (55): 21–5. / Rezvanova Yu.A., Adamchik A.S. Otsenka antiishemicheskoi i kardioprotektivnoi effektivnosti nikorandila u patsientov so stabil'noi stenokardiei. *Kardiologiya*. 2015 8 (55): 21–5. [in Russian]
23. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. и др. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2016; 17 (1): 3–9. / Riabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasilnikova Yu.A. i dr. Dopolnitel'nye vozmozhnosti v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa, oslozhnennoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu s nizkoi fraktsiei vybrosa levogo zheludochka. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2016; 17 (1): 3–9. [in Russian]
24. Weisz G, Génèreux P, Ifíiguez A et al. for the RIVER-PCI investigators. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 136–45.
25. Alexander KA, Weisz G, Prather K et al. Effects of Ranolazine on Angina and Quality of Life After Percutaneous Coronary Intervention With Incomplete Revascularization Results From the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. *Circulation* 2016; 133: 39–47.
26. Takahashi J et al. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: multicentre registry study of the Japanese coronary spasm association. *Eur Heart J* 2015; 36: 228–37. Doi:10.1093/eurheartj/ehu313.
27. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.
28. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK et al. For the COURAGE Trial Investigators. Original Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1937–46.
29. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014. Doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
30. Kiramijyan S, Liu MW. The benefits of drug-eluting stents in the treatment of coronary artery disease. *Res Rep Clin Cardiol* 2016; 7: 9–25.
31. Bangalore S, Toklu B, Feit F. Outcomes with coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for patients with diabetes mellitus: can newer generation drug-eluting stents bridge the gap? *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7 (4): 518–25.
32. Campos CM, Christiansen EH, Stone GW, Serruys PW. The EXCEL and NOBLE trials: similarities, contrasts and future perspectives for left main revascularisation. *Euro Intervention* 2015; 11 (Suppl. V): V115–V119.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф. ФГБУ РКНПК. E-mail: yuri_karpov@inbox.ru

«Таблетка в кармане»: за и против

А.В.Сыров[✉]

ГБУЗ Консультативно-диагностический центр №6 Департамента здравоохранения г. Москвы. 127474, Российская Федерация, Москва, Керамический пр., д. 49б

Обсуждены проблемы купирования пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП). Подробно разобрана тактика «таблетки в кармане», в том числе на конкретном клиническом примере. Несмотря на убедительные данные клинических исследований и практики, метод «таблетка в кармане» с использованием пропафенона остается редко применяемым. Предложен протокол по купированию пароксизмов ФП для использования в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: лечение фибрилляции предсердий, купирование приступов фибрилляции предсердий, «таблетка в кармане».

[✉]syрман2002_1@yahoo.com

Для цитирования: Сыров А.В. «Таблетка в кармане»: за и против. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 45–48.

"Pill in the pocket": the pros and cons

A.V.Syrov[✉]

Advisory-diagnostic center №6 of the Department of Health of Moscow. 127474, Russian Federation, Moscow, Keramicheskii pr., 49b

Issues of interruption of paroxysmal atrial fibrillation (AF). Discussed in detail the tactics of "pill in the pocket", including the clinical case. Despite convincing data from clinical trials and practice, the method of "pill in pocket" with the use of propafenone is rarely used. A protocol on management of paroxysmal AF to be used in an outpatient setting.

Key words: treatment of atrial fibrillation, paroxysm of atrial fibrillation, "pill in the pocket".

[✉]syрман2002_1@yahoo.com

For citation: Syrov A.V. "Pill in the pocket": the pros and cons. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 45–48.

Несмотря на то, что фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением сердечного ритма, остаются серьезные проблемы в лечении аритмии. Пароксизмы ФП, тромбоэмболические осложнения и хроническая сердечная недостаточность приводят к увеличению частоты госпитализаций и летальных исходов. По данным нашего амбулаторного центра, за 2013–2015 гг. пациенты с ФП на приеме у кардиолога составили 7,6% от общего количества приемов при среднем возрасте пациентов 69 лет. 2,0% пациентов имели постоянную форму ФП, 5,6% – пароксизмальную, персистирующую или впервые выявленную.

Вопросы первичной диагностики ФП продолжают оставаться достаточно острыми, что подтверждается появлением недельных и 30-дневных мониторингов электрокардиограммы (ЭКГ). На рис. 1 представлены данные мониторинга ЭКГ пациента, находившего в отделении интенсивной терапии. Зарегистрированные пароксизмы ФП были бессимптомными, и диагноз ФП пациенту ранее не ставился.

При диагностированной ФП врач амбулаторной практики сталкивается с 3 основными проблемами: подбором плановой антиаритмической терапии, купированием пароксизмов и профилактикой тромбоэмболических осложнений.

Для определения тактики лечения, восстановления синусового ритма или проведения пульсурежающей терапии возможно применение индекса EHRA (European Heart Rhythm Association); см. таблицу [1, 2]. Индекс предполагает анализ только симптомов для определения тактики лечения на основании переносимости аритмии. При хорошем самочувствии (I–II классы EHRA) может быть предпочтительным сохранение ФП и проведение пульсурежающей терапии.

Вопрос восстановления синусового ритма при пароксизме ФП является крайне важным, так как это приводит к частым вызовам скорой медицинской помощи (СМП), снижению качества жизни и повышению риска развития осложнений. При пароксизме ФП, по опросу пациентов, как правило, они вызывают СМП и, в том случае если внутривенное введение прокаинамида не купирует приступ, пациент госпитализируется. По анализам выписных эпикризов в стационаре чаще всего проводится внутривенная инфузия амиодарона, а при неэффективности – электроимпульсная терапия.

Подробно описанный в действующих российских и международных рекомендациях по лечению ФП [1, 3, 4] метод «таблетки в кармане» для самостоятельного купирования пароксизма ФП остается за пределами лечебной тактики. Пациенты не информированы о возможности самостоятельного безопасного восстановления синусового ритма.

В рамках этой тактики рекомендуются препараты пропафенон или флекаинид. Однако в настоящее время флекаинид в России отсутствует. Единственным препаратом, имеющимся в арсенале врача и рекомендованным как «таблетка в кармане», является пропафенон. Купирующий эффект препарата развивается уже через 3–4 ч после приема, что крайне удобно при использовании в амбулаторных и домашних условиях.

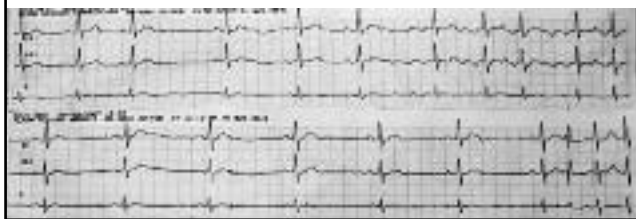
Важные данные по применению пропафенона были получены в российских исследованиях, подтвердивших высокую эффективность и безопасность препарата при купировании пароксизмов ФП [2, 5]. Первое использование препарата рекомендовано под контролем врача [1].

Результаты российского исследования ПРОМЕТЕЙ [2] показали, что эффективность 600 мг Пропанорма при купировании пароксизмов ФП составила 84%. Высокая безопасность препарата у широкой категории пациентов была также показана в российском исследовании ПРОСТОР [5]. В исследованиях использовался препарат Пропанорм® («ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»). По данным, приведенным в российских рекомендациях по лечению ФП [1], эффективность пропафенона при купировании пароксизма ФП составляет от 41 до 91%. P.Alboni и соавт. [6] оценивают эффективность пропафенона в 94% при условии раннего начала использования препарата. В исследовании P.Alboni среднее время приема препарата после начала пароксизма ФП составляло 36 мин.

Индекс для оценки симптомов, связанных с ФП (EHRA) [1, 2]

Класс EHRA	Проявления
I	Симптомов нет
II	Легкие симптомы, не нарушающие повседневной активности
III	Выраженные симптомы, ограничивающие повседневную активность
IV	Тяжелая симптоматика. Нормальная повседневная активность невозможна

Рис. 1. Бессимптомные пароксизмы ФП при проведении ЭКГ-мониторирования в отделении интенсивной терапии (из личного архива).



Собственный опыт применения пропafenона в течение 5 лет в условиях отделения интенсивной терапии Клинического госпиталя ГУВД с проведением ЭКГ-мониторирования у 106 пациентов не выявил ни одного клинического значимого проаритмического эффекта [7]. Единичные случаи брадикардии носили временный, клинически незначимый характер и не требовали лечения. Примеры восстановления синусового ритма во время ЭКГ-мониторирования представлены на рис. 2.

Исходя из сказанного, в нашем амбулаторном центре мы приняли протокол по применению пропafenона у пациентов с ФП.

Условиями для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП в амбулаторных условиях с использованием пропafenона являются сроки мерцательной аритмии менее 48 ч или постоянный прием варфарина с международным нормализованным отношением (МНО) 2,0–3,0 или «новых» оральных антикоагулянтов (дабигатрана этексилата, ривароксабана или апиксабана). Не должно быть неустраняемых причин ФП или осложненного течения пароксизма. Наличие данных об эффективности антиаритмической терапии при предыдущих восстановлениях синусового ритма является дополнительным аргументом в пользу прерывания пароксизма ФП [1, 3, 5].

Схема для купирования пароксизма ФП

В условиях поликлиники:

1. ЭКГ для подтверждения ФП, оценка скорректированного интервала QT (<450 мс).
2. Пропафенон (Пропанорм®) 600 мг однократно при массе тела 70 кг и выше, если масса тела была менее 70 кг – 450 мг [1, 2, 5].
3. Наблюдение в условиях дневного стационара в течение 4 ч.
4. При восстановлении синусового ритма – повторное снятие ЭКГ, контроль артериального давления (АД).
5. Если пароксизм ФП не купирован, решение вопроса о дальнейшей тактике: госпитализация для восстановления синусового ритма в стационаре или назначение пульсурежающей терапии.
6. Оценка риска тромбэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂ VASc. Назначение антикоагулянтов, если риск составляет 1 балл или больше.
7. Оценка риска геморрагических осложнений по шкале HAS BLED. При риске 3 балла или больше – коррекция тактики лечения, например, назначение противоязвенной терапии или отмена препаратов, повышающих риск кровотечения.
8. При стабильном состоянии пациент покидает поликлинику с повторной консультацией кардиолога на следующий день для решения вопроса о плановой антиаритмической и антикоагулянтной терапии.

В домашних условиях:

1. Строгий постельный режим в течение 6 ч.
2. Проконтролировать АД и пульс до приема препарата. При пульсе менее 70 уд/мин и АД $<110/70$ мм рт. ст. прием препарата не рекомендуется.
3. Принять 300 мг пропafenона (Пропанорм®).

Рис. 2. Восстановление синусового ритма после назначения 600 мг пропafenона. ЭКГ-мониторирование в условиях отделения интенсивной терапии (из личного архива).



4. Через 1 ч контроль АД и пульса.
5. Если синусовый ритм не восстанавливается, а показатели АД и пульса соответствуют описанным критериям, прием еще 300 мг пропafenона.
6. Если пароксизм ФП не купирован в течение 6 ч, обращение к врачу для определения дальнейшего лечения.
7. При эффективности и хорошей переносимости препарата в дальнейшем рекомендуется однократный прием пропafenона (Пропанорм®) в дозе 600 мг для купирования пароксизма ФП. Обращается внимание на необходимость контроля АД и пульса и соблюдение постельного режима после приема препарата.

В приведенных ниже ситуациях показана обязательная госпитализация для прерывания пароксизма ФП в условиях стационара:

1. Впервые зарегистрированный пароксизм ФП.
2. Развитие осложнений (ангинозные боли, ишемия на ЭКГ, сердечная недостаточность).
3. Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) – более 150 уд/мин.

В остальных случаях возможно восстановление синусового ритма в амбулаторных условиях.

Использование пропafenона противопоказано при [1, 5]:

1. Выраженном снижении систолической функции левого желудочка (фракция выброса менее 40%).
2. Нестабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС).
3. Выраженной гипертрофии левого желудочка (>14 мм).
4. Удлинении на ЭКГ скорректированного интервала QTc >450 мс.
5. Дисфункции синусового узла.
6. Нарушениях проводимости.
7. Бронхообструктивных заболеваниях.
8. Гликозидной интоксикации.

Описанный протокол применяется в нашем центре у амбулаторных пациентов в течение 3 лет. Только по имеющимся данным за этот период самостоятельно применили пропafenон для купирования пароксизмов ФП 86 пациентов. Осложнений, потребовавших вызова СМП или госпитализации, зарегистрировано не было. 20% пациентов, получивших рекомендации по купированию ФП, продолжали вызывать СМП, так как опасались самостоятельного применения препарата. Это было вызвано предшествующими рекомендациями врачей стационара или СМП по обязательному вызову врача при пароксизме ФП.

Непосредственную информацию по применению пропafenона для купирования пароксизма ФП пациенты получают в рамках проводимой нами Школы для пациентов с мерцательной аритмией. Все пациенты по окончании занятий получают памятку с подробными рекомендациями. Слайды для проведения школы мы планируем в ближайшее время разместить на сайте Клуба аритмологов России для свободного скачивания.

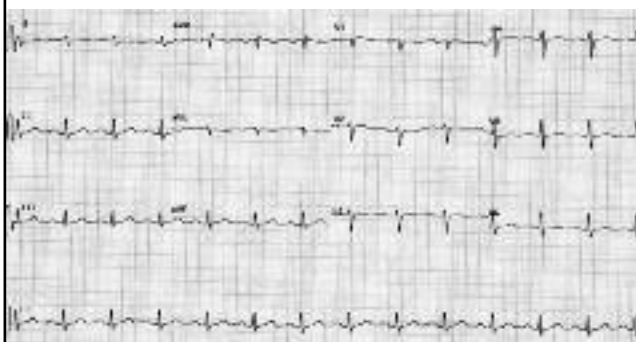
Клинический пример 1

Пациентка М., 69 лет, направлена на консультацию к кардиологу терапевтом. Предъявляет жалобы на перебои в ра-

Рис. 3. Пациентка М., 69 лет. Пароксизм ФП, тахисистолия (из личного архива).



Рис. 4. Пациентка М., 69 лет. Восстановление синусового ритма (из личного архива).



боте сердца и сердцебиение, появившиеся утром, в день обращения.

В анамнезе у пациентки артериальная гипертензия более 10 лет. ФП около 3 лет. Пароксизмы ФП 1 раз в 1–2 мес, за последний год – трижды, приступы ФП купировались по СМП внутривенным введением прокаинамида. Еще 3 раза пациентка госпитализировалась. По данным выписок в стационарах 2 раза ФП была купирована внутривенной инфузией амиодарона и 1 раз – электроимпульсной терапией.

Получает плановую терапию: соталол 80 мг 2 раза, эналаприл – 20 мг/сут, амлодипин – 5 мг/сут, ацетилсалици-

ловая кислота – 75 мг/сут. При самоконтроле АД на уровне 160/100–140/90 мм рт. ст., пульс 60–70 уд/мин.

Во время осмотра удовлетворительное состояние. Отеков нет. Индекс массы тела 32 кг/м². Частота дыхания 14 в 1 мин, в легких хрипов нет. Тоны сердца аритмичные, ЧСС 138 уд/мин, АД 140/100 мм рт. ст. На ЭКГ тахисистолическая форма ФП (рис. 3).

Пациентке назначен пропafenон (Пропанорм®) 600 мг однократно. Оставлена для наблюдения в дневном стационаре. Через 3 ч отмечается восстановление синусового ритма (рис. 4). АД 130/80 мм рт. ст. Жалоб нет.

Планово назначен пропafenон в дозе 150 мг 3 раза в день. Проведена стратификация риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений по шкале CHA₂DS₂ VASc и геморрагических осложнений по шкале HAS BLED. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений – 3 балла (артериальная гипертензия, возраст, женский пол) назначен варфарин с подбором дозы под контролем МНО. Рекомендованное целевое МНО 2,0–3,0. Риск по шкале HAS BLED 2 балла подтверждает умеренный риск геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии.

Кроме того, была усилена гипотензивная терапия: доза эналаприла увеличена до 20 мг 2 раза/сут, к лечению добавлен индапамид в дозе 2,5 мг. Дополнительно рекомендован прием статинов с поддержанием целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) меньше 1,8 ммоль/л.

Клинический пример 2

Пациент И., 70 лет, обратился к кардиологу самостоятельно с жалобами на внезапно возникшие перебои в работе сердца. Ранее посещал Школу для пациентов с мерцательной аритмией, где получил информацию о возможности самостоятельного купирования пароксизма ФП. Самостоятельно принимать пропafenон побоялся и обратился к кардиологу.

В анамнезе 3 года персистирующая форма ФП. Пароксизмы 3–4 раза в год, за последний год – трижды, приступы ФП купировались по СМП внутривенным введением прокаинамида. Артериальной гипертензии нет. Поставлен формальный диагноз ИБС на основании появления пароксизмов ФП. Диагноз ИБС не подтвержден нагрузочной пробой или исследованием коронарных артерий. Клиники стенокардии, хронической сердечной недостаточности нет. На ЭКГ синусовый ритм. Очаговых изменений, блокад

Рис. 5. Пациент И., 70 лет. Пароксизм ФП, тахисистолия (из личного архива).

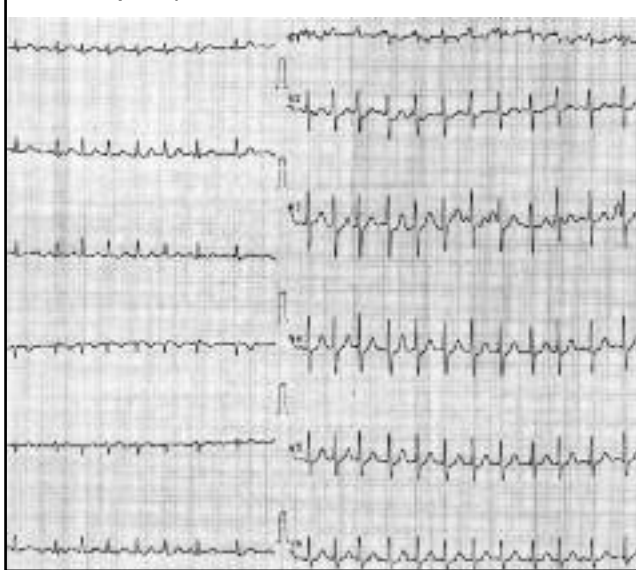


Рис. 6. Пациент И., 70 лет. Восстановление синусового ритма после приема 600 мг пропafenона (из личного архива).



нет. Интервалы PQ , QT в норме. Принимает бисопролол 2,5 мг, дабигатран 150 мг 2 раза/сут, аторвастатин 20 мг. В анализах крови холестерин – 3,7 ммоль/л, ЛПНП – 1,8 ммоль/л.

Во время осмотра удовлетворительное состояние. Отеков нет. Индекс массы тела – 26 кг/м². Частота дыхания – 14 в 1 мин, в легких хрипов нет. Тоны сердца аритмичные, ЧСС – 130 уд/мин, АД – 125/80 мм рт. ст. На ЭКГ тахисистолическая форма ФП (рис. 5).

Пациент оставлен в дневном стационаре. Назначено 600 мг пропafenона. Через 3,5 ч по ЭКГ восстановление синусового ритма с ЧСС 72 уд/мин (рис. 6).

Жалоб нет. АД 115/70 мм рт. ст. С учетом редких пароксизмов ФП плановая антиаритмическая терапия не назначена. Рекомендовано продолжить плановую терапию. Даны рекомендации по самостоятельному прерыванию пароксизмов ФП.

Выводы

1. Обучение пациентов, в частности в Школе для пациентов с ФП, является действенным методом повышения эффективности лечения.
2. У большинства пациентов с пароксизмами ФП не требуется вызов СМП и госпитализация, а восстановление синусового ритма возможно в амбулаторных или домашних условиях.
3. При отсутствии противопоказаний пропafenон является эффективным и безопасным препаратом для восстановления синусового ритма по методу «таблетка в кармане».

Литература/References

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА и АССХ, 2012 г. http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_fibrilliyaci_predserdiy_2012. / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii VNOK, VNOA i ASSKh, 2012 g. http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_fibrilliyaci_predserdiy_2012. [in Russian]
2. Фомина И.Г., Тарзимова А.И., Вертлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4 (4): 66–9. / Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vertluzhskii A.V. i dr. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistiruiushchei formoi fibrillatsii predserdii. «PROMETEI» – otkrytoe, mul'titsentrovoe, pilotnoe issledovanie v Rossiiskoi Federatsii. Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika. 2005; 4 (4): 66–9. [in Russian]
3. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010; 31.
4. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014; 64 (21): e1–e76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
5. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОР. Рос. кардиол. журн. 2010; 4: 56–72. / Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdniakov Yu.M. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia propafenona (Propanorma®) i amiodarona (Kordarona®) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone arterial'noi gipertonii, ishemicheskoi bolezni serdtsa i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s sohranennoi sistolicheskoi funktsiei levogo zheludochka. Mnogotsentrovое otkrytoe randomizirovannoe, prospektivnoe, sravnitel'noe issledovanie PROSTOR. Ros. kardiolog. zhurn. 2010; 4: 56–72. [in Russian]
6. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill in pocket” approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384–91.
7. Сыров А.В., Кондратенко Д.С., Агапкин И.Ю. Электрическая кардиоверсия при мерцательной аритмии: практические аспекты. Земский врач. 2012; 4: 21–4. / Syrov A.V., Kondratenko D.S., Agapkin I.Yu. Elektricheskaya kardioversiya pri mertsatel'noi aritmii: prakticheskie aspekty. Zemskii vrach. 2012; 4: 21–4. [in Russian]
8. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Сыров Андрей Валентинович – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ КДЦ №6. E-mail: syrman2002_1@yahoo.com

Может ли назначение оригинального лекарственного средства повысить приверженность пациентов лечению?

Н.Ю.Григорьева[✉], А.Н.Кузнецов, М.В.Майорова, Н.А.Яркова

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

В статье представлена характеристика оригинальных и генерических лекарственных препаратов. На примере результатов разных российских, в том числе собственных, исследований показано преимущество назначения оригинальных препаратов по сравнению с генерическими лекарственными средствами.

Ключевые слова: оригинал, генерик, приверженность, бисопролол, амлодипин, фиксированные комбинации.

[✉]grigoreva28@mail.ru

Для цитирования: Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Майорова М.В., Яркова Н.А. Может ли назначение оригинального лекарственного средства повысить приверженность пациентов лечению? Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 50–53.

Can the generic drugs application increase the treatment compliance in patients?

N.Yu.Grigoreva[✉], A.N.Kuznetsov, M.V.Maiorova, N.A.Yarkova

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina I Pozharskogo, d. 10/1

The article deals with the characteristics of the original and generic drugs. We showed the benefits of original drugs application in comparison with generics, according to the results of different Russian and our own studies.

Key words: original drug, generic drug, treatment compliance, bisoprolol, amlodipine, fixed combinations.

[✉]grigoreva28@mail.ru

For citation: Grigoreva N.Yu., Kuznetsov A.N., Maiorova M.V., Yarkova N.A. Can the generic drugs application increase the treatment compliance in patients? Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 50–53.

Многие врачи под понятием «генерик» чаще всего подразумевают взаимозаменяемый с оригиналом препарат другого производителя. Однако в определениях международных организаций взаимозаменяемость не является неотъемлемым свойством воспроизведенного препарата. В настоящее время нет оснований полагать, что оригинальные и генерические лекарственные препараты, произведенные разными фирмами, будут обладать одинаковой клинической эффективностью. В последние годы даже появился термин «И мы такие же» («Me too drugs»), отражающий вольную интерпретацию данных доказательной медицины и ничем не обоснованное перенесение свойств одного препарата (хорошо доказанных) на другой препарат той же группы, который мог вообще не изучаться в этом качестве.

Оригинальные лекарства – препараты, эффективность и безопасность которых тщательно изучены в контролируемых клинических исследованиях, проведенных в строгом соответствии с существующими стандартами [1].

Воспроизведенная копия (препарат-генерик) – лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным продуктом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика. Препарат-генерик должен пройти три

ступени исследований на фармацевтическую, фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность [1].

Замена оригинального лекарственного средства на генерическое – один из наиболее значимых (очевидных) способов снижения стоимости лечения и увеличения доступности терапии, активно используемый в разных странах мира. В России существуют определенные противоречия между требованиями, предъявляемыми к генерикам медицинскими работниками, и требованиями регуляторных органов, регистрирующих лекарственные средства. Назначая генерик, врач априори рассчитывает на его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, эффективность и безопасность которого были доказаны в ходе доклинических и клинических исследований, а также в пострегистрационных исследованиях и при мониторинге безопасности лекарственного препарата, проводимом компанией-производителем. Однако хорошо известно, что возможны значительные расхождения свойств брендовых и генерических лекарственных средств [2].

На что ориентироваться практическому врачу при выборе лекарственного средства для больного в условиях большого количества воспроизведенных копий в нашей стране? Безусловно, назначение оригинального препарата – это залог уверенности в его качестве и эффективности. Однако в современных условиях далеко не все пациенты

Результаты расчета клинко-экономической эффективности Конкора, Биола и Бипрола

Показатели	Конкор	Биол	Бипрол
Затраты на 12 нед лечения 100 пациентов, руб.	66 909	54 438	35 067
Прирост ЭЗВД, %	1,7	0,78	0,02
CER по показателю «затраты на лечение/прирост ЭЗВД»	39 358	69 792	–
Пациенты, у которых достигнута целевая ЧСС, п	100	50	25
CER по показателю «затраты на лечение/достижение целевой ЧСС», руб.	669	1088	1403

примерно 40 генериков, производимых в Индии и предназначенных для лечения таких заболеваний, как сахарный диабет, депрессия и АГ [12, 13]. Основанием для такого шага стали результаты проверки, проведенной экспертами ЕМА в Индии, в результате которой были выявлены нарушения в проведении клинических исследований, поставившие под сомнение результаты этих исследований и безопасность лекарственных препаратов. Американский аналог ЕМА – FDA (Food and Drug Administration) пока не отзывает никакие препараты производства индийской компании GVK Biosciences. Представители FDA заявили, что на рынке США в настоящее время имеется около 40 генериков производства этой фирмы. FDA в ближайшее время планирует рассмотреть результаты европейской инспекции, и, если в этом будет необходимость, последует примеру ЕМА и запретит эти препараты в США.

Литература/References

1. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20 th Edition, 2000.
2. Тарловская Е.И. Генерики в реальной клинической практике. Артериальная гипертензия. 2009; 4 (15): 512–5. / Tarlovskaja E.I. Generiki v real'noi klinicheskoi praktike. Arterial'naja gipertenzija. 2009; 4 (15): 512–5. [in Russian]
3. Григорьева Н.Ю., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Анализ эффективности затрат при применении препаратов бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 78–82. / Grigor'eva N.Iu., Belousov D.Iu., Afanas'eva E.V., Efremova E.A. Analiz effektivnosti zatrat pri primenenii preparatov bisoprolola u patsientov so stabil'noi stenokardiei. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 78–82. [in Russian]
4. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. Am J Med 2009; 122: 290–300.
5. The HDFP cooperative group. Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program. JAMA 1988; 259: 2113.
6. Архипов М.И., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А. и др. Новые Российские рекомендации по АГ – приоритет комбинированной терапии. Информационное письмо. Системные гипертензии. 2011; 7 (3): 58–61. / Arkhipov M.I., Arutiunov G.P., Boitsov S.A. i dr. Nove Rossijskie rekomendatsii po AG – prioritet kombinirovannoi terapii. Informatsionnoe pis'mo. Systemic Hypertension. 2011; 7 (3): 58–61. [in Russian]
7. Chrysant SG. Fixed Low-Dose Drug Combination for the Treatment of Hypertension. Arch Fam Med 1998; 7: 370–6.
8. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Королева М.Е. Сравнительная оценка приверженности к лечению артериальной гипертензии фиксированными и нефиксированными комбинациями. Сердце. 2015; 4 (14): 231–4. / Grigor'eva N.Iu., Kuznetsov A.N., Koroleva M.E. Sravnitel'naja otsenka priverzhennosti k lecheniu arteriальной гипертензии фиксированными и нефиксированными комбинациями. Serdtse. 2015; 4 (14): 231–4. [in Russian]
9. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2014; 9: 30–6. / Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Kardiologija. 2014; 9: 30–6. [in Russian]
10. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. и др. Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у пациентов с АГ, ИБС и метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2015; 11 (1): 26–31. / Skibitskii V.V., Fendrikova A.V., Skibitskii A.V. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina u patsientov s AG, IBS i metabolicheskim sindromom. Systemic Hypertension. 2015; 11 (1): 26–31. [in Russian]
11. Тарловская Е.И., Скибицкий В.В., Мальчикова С.В. и др. Фармакоэкономическая эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. Кардиология. 2015; 55 (4): 25–9. / Tarlovskaja E.I., Skibitskii V.V., Mal'chikova S.V. i dr. Farmakoeconomicheskaja effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina. Kardiologija. 2015; 55 (4): 25–9. [in Russian]
12. Доказательная медицина для всех. Медицинский портал Medspecial.ru. 20.01.2016. URL: <http://medspecial.ru/news/1/24513/> / Dokazatel'naia meditsina dlia vseh. Meditsinskii portal Medspecial.ru. 20 ianvaria 2016. URL: <http://medspecial.ru/news/1/24513/> [in Russian]
13. European Medical Agency. 20.01.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/GVK_Biosciences/human_referral_000382.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьева Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской и поликлинической терапии ГБОУ ВПО НижГМА. E-mail: grigoreva28@mail.ru

Кузнецов Александр Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской и поликлинической терапии ГБОУ ВПО НижГМА

Майорова Мария Викторовна – аспирант каф. факультетской и поликлинической терапии ГБОУ ВПО НижГМА

Яркова Наталья Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО НижГМА

Особенности применения кандесартана в клинической практике

А.Г.Евдокимова[✉], М.В.Ложкина, Е.В.Коваленко

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В статье представлен литературный обзор по применению кандесартана цилексетила у пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом и другими состояниями. Особое внимание уделено особенностям фармакокинетики и фармакодинамики препарата, органопротективным свойствам, его метаболической нейтральности и безопасности применения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, кандесартан.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–59.

Key features of candesartan application in clinical practice

A.G.Evdokimova[✉], M.V.Lozhkina, E.V.Kovalenko

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The article deals with the literature review concerning the candesartan cilexetil application in patients with arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus and other conditions. Particular attention is paid to the special aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug, organoprotective properties, metabolic neutrality and safety application.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus, candesartan.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

For citation: Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Key features of candesartan application in clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–59.

Одна из ключевых систем организма, влияющая на функционирование сердца и сосудов, – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Усиление активации РААС играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Такой ее компонент, как ангиотензин II (АТ II), является мощным вазоконстриктором, способствует задержке натрия и воды, повышению тонуса симпатической нервной системы, усилению клеточного роста. Установлено, что помимо циркулирующей РААС существуют тканевые – в сердце, сосудистой стенке, почках [1, 2]. В тканях образование АТ II происходит преимущественно альтернативным путем без участия ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Усиление активности тканевых РААС приводит к долгосрочному влиянию на сосудистый тонус, факторы роста, вызывает пролиферативные изменения в сосудистой стенке, способствует развитию гипертрофии миокарда, гломерулосклероза, стимулирует развитие атеросклероза. Доказано, что подавление активности РААС приводит к снижению частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [3, 4].

На сегодняшний день создано несколько классов препаратов, действие которых направлено на снижение активности этой системы. Один из них – блокаторы рецепторов АТ II (БРА) [5]. В основе действия БРА лежат прямой и опосредованные механизмы [6]. Прямой механизм антигипертензивного действия связывают с ослаблением эффектов АТ II, опосредуемых рецепторами АТ I-го типа (АТ₁-рецепторами). Блокада АТ₁-рецепторов ведет к уменьшению вызываемой АТ II артериальной вазоконстрикции; снижается повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшается секреция таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном применении БРА ослабляет пролиферативные эффекты АТ II, а также альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток. К числу опосредованных механизмов БРА относят фармакологические эффекты, связанные с реактивной ги-

перактивацией РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов. Такая блокада ведет, в частности, к повышенному образованию АТ II и АТ-(1-7). Эти эффекторные пептиды РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ₂- и АТ_x-рецепторов. При АГ полезны по меньшей мере такие эффекты АТ II и АТ-(1-7), как артериальная вазодилатация, натрийурез, антипролиферативное действие, которые опосредуются АТ₂- и АТ_x-рецепторами. В почках благоприятными являются эффекты БРА, связанные как с блокадой АТ₁-рецепторов, так и стимуляцией АТ₂-рецепторов. Так, блокада АТ₁-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению в них гидравлического давления, а стимуляция АТ₂-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока.

БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических АТ₁-рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи [6]. Полагают, что эта способность в значительной мере определяется липофильными свойствами БРА. Благодаря способности проникать в головной мозг липофильные БРА при системном введении могут ослаблять прессорное действие АТ II и косвенным образом усиливать стимуляцию АТ₂-рецепторов при помощи АТ II, который в избытке образуется в головном мозге в условиях блокады АТ₁-рецепторов. Ряд авторов полагают, что стимуляция АТ₂-рецепторов лежит в основе церебропротективного действия БРА, которое проявляется в эксперименте в условиях ишемии [6].

БРА на сегодняшний день – наиболее динамично развивающийся класс сердечно-сосудистых препаратов. Они появились на лекарственном рынке в начале 1990-х годов и достаточно долго считались резервными препаратами: основной нишей для их назначения являлась плохая переносимость ингибиторов АПФ (ИАПФ), в первую очередь из-за развития кашля. С накоплением доказательной базы БРА изменили свой статус резервного лекарственного средства для лечения артериальной гипертензии (АГ), ста-

ли одним из основных классов лекарственных средств в кардиологии, доказавших свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, сердечной недостаточностью (СН), фибрилляцией предсердий (ФП), после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), с хроническими заболеваниями почек [7]. Хотя все БРА имеют общий механизм действия, фармакологические особенности отдельных представителей этого класса препаратов обуславливают различия в их клинической эффективности. Одним из наиболее изученных БРА с широкой доказательной базой является кандесартана цилексетил.

Свойства кандесартана

Химическая структура

Кандесартана цилексетил является пролекарством. В организме при всасывании из желудочно-кишечного тракта гидролизруется до активного вещества кандесартана. По химической структуре кандесартана цилексетил так же, как и первый БРА лозартан, является бифениловым производным тетразола, однако он обладает более высокой липофильностью. Структурная формула кандесартана представлена на рис. 1.

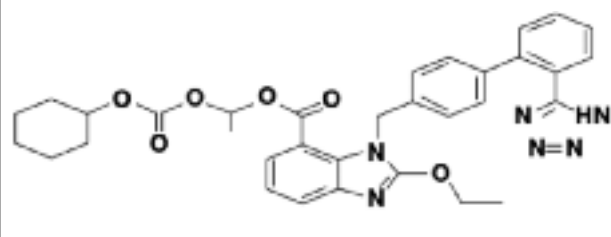
Фармакокинетика

Биодоступность кандесартана цилексетила при приеме внутрь составляет 42% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема и пропорционально возрастает при повышении дозы в диапазоне 2–32 мг. Степень связывания с белками плазмы крови составляет 99,8%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата составляет 9 ч. Кандесартан метаболизируется в печени (20–30%) при участии цитохрома CYP2C8 с образованием неактивного метаболита. Медленно выводится с мочой (33%) и желчью (67%), в основном в неизмененном виде. Кандесартан является более высоколипофильным БРА, чем лозартан и ирбесартан, и легче проникает через гематоэнцефалический барьер [6]. После однократного приема на протяжении 72 ч экскретируется более 90% дозы [8]. Препарат не кумулируется в организме. У лиц пожилого возраста максимальная концентрация в крови повышается на 50%.

Фармакодинамика

Кандесартан дозозависимо подавляет прессорные эффекты инфузии АТ II. Через 1 нед приема 8 мг кандесартана 1 раз в сутки прессорный эффект подавляется примерно на 90% на пике концентрации препарата в крови и приблизительно на 50% через 24 ч после последнего приема. Плазменные концентрации АТ I, АТ II, а также активность ренина плазмы возросли в зависимости от дозы после однократного и повторного введения кандесартана как у здоровых добровольцев, так и больных АГ. Активность АПФ у здоровых добровольцев не менялась даже после повторного приема кандесартана. Назначение до 16 мг кандесартана 1 раз в день здоровым лицам не влияло на уровень альдостерона в плазме, однако у пациентов с АГ при приеме 32 мг препарата наблюдалось достоверное снижение содержания альдостерона в плазме. Несмотря на влияние кандесартана на секрецию альдостерона, препарат очень мало воздействовал на уровень калия в сыворотке крови. В многочисленных исследованиях кандесартана у больных АГ не было обнаружено достоверных клинически значимых изменений метаболических функций, в том числе содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы или мочевой кислоты. В 12-недельном исследовании у 161 пациента с сахарным диабетом (СД) и АГ не было выявлено никаких изменений уровня гликозилированного гемоглобина [9].

Рис. 1. Структурная формула кандесартана.



Фармакологические особенности кандесартана

Кандесартан прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно высвобождается из образовавшейся связи с ними. Даже избыточное количество АТ II не может вытеснить кандесартан из связи с АТ₁-рецепторами [10, 11]. Такой тип связи с рецепторами получил название непреодолимой (необратимой) блокады АТ₁-рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению и повторному связыванию с АТ₁-рецепторами. По способности вытеснять АТ II из связи с АТ₁-рецепторами кандесартан превосходит другие БРА. Сродство кандесартана к АТ₁-рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита (EXP-3174) [12, 13]. Установлено, что диссоциация полувыведения из АТ₁-рецепторов составляет 152 мин для кандесартана, 5 мин – для лозартана и 31 мин – для EXP-3174 [14]. Сила же вытеснения АТ II у разных БРА убывает в такой последовательности: кандесартан–EXP-3174–ирбесартан–лозартан [15]. Данные о прочности связи разных БРА с АТ₁-рецепторами представлены на рис. 2.

Высоким сродством к рецепторам, прочностью связывания кандесартана с АТ₁-рецепторами, его медленной диссоциацией из связи с ними и повторным связыванием объясняется более выраженное и более длительное действие кандесартана [11].

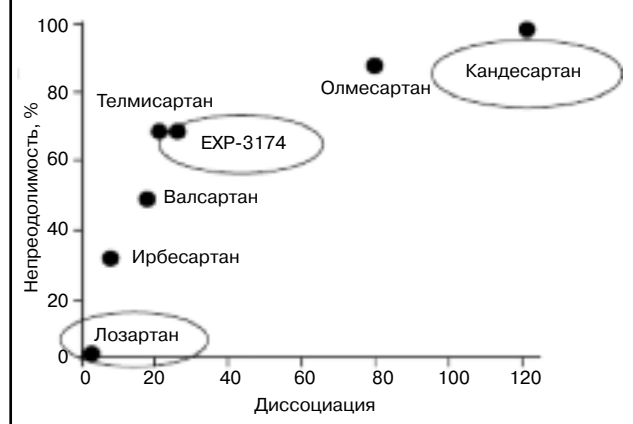
АГ является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Доказан факт линейной зависимости между повышением систолического и диастолического артериального давления (АД) и риском развития ИМ и инсульта. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтверждены антигипертензивный эффект кандесартана, эквивалентный другим основным классам антигипертензивных препаратов, достаточная продолжительность действия, а также профиль безопасности, аналогичный плацебо, при применении у пациентов с мягкой и умеренной АГ [16]. В лечении больных АГ важны не только достижение целевых уровней АД, но и **защита органов-мишеней**, что само по себе является самостоятельной целью терапии. Во многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучали способность кандесартана (8–16 мг 1 раз в сутки) и ИАПФ эналаприла (10–20 мг 1 раз в сутки) уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В обеих группах достигнуты целевые уровни систолического и диастолического АД, при этом нормализация массы миокарда ЛЖ отмечена у большего числа пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно) [17].

В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом с параллельными группами исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) сравнивали эффективность кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ. Оба препарата обеспечивали одинаковое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, однако у пациентов с исходной ГЛЖ кандесартан приводил к достоверно более

выраженному по сравнению с амлодипином уменьшению массы миокарда ЛЖ. Кроме того, количество новых случаев СД было достоверно меньшим среди пациентов, принимавших кандесартан [18]. В исследовании SARA прием кандесартана также способствовал уменьшению выраженности электрокардиографических признаков ГЛЖ у больных АГ, в том числе с сопутствующим метаболическим синдромом [19]. Способность БРА уменьшать ГЛЖ была также впервые показана с использованием кандесартана при не obstructивной гипертрофической кардиомиопатии – заболевании, медикаментозное лечение которого считается крайне малоэффективным. Действенность кандесартана оказалась максимальной у носителей отдельных генетических детерминант гипертрофической кардиомиопатии – мутаций генов *ss*-миозина и сердечного миозинсвязывающего протеина C [20]. Эффективность кандесартана у пациентов пожилого возраста с мягкой и умеренной АГ оценена в проспективном двойном слепом рандомизированном с параллельными группами исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), проведенном в 527 центрах в 15 странах. При применении кандесартана отмечено достоверное по сравнению с плацебо снижение частоты случаев нефатального инсульта на 27,8% и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений на 10,9% [21]. Важная информация о влиянии кандесартана на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений была получена в исследовании под эгидой японского института сердца HIJ-CREATE (In the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Heart Disease) [22]. Целью исследования была оценка влияния БРА кандесартана у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ по сравнению с другими режимами антигипертензивной терапии, в первую очередь с ИАПФ. В исследование были включены 2049 больных АГ с ангиографически доказанной ИБС и уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Они были рандомизированы в группы приема кандесартана ($n=1024$) или медикаментозного лечения не БРА, в том числе ИАПФ ($n=1025$). Срок наблюдения составлял 4,2 года. Никаких существенных отличий не было выявлено между группами в частоте возникновения сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или СН. У больных с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин) кандесартан был достоверно более эффективен в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и смерти, чем другой лечебный режим.

Эффективность ИАПФ при **заболеваниях почек** как для предотвращения их прогрессирования, так и улучшения выживания в настоящий момент не вызывает сомнения, тогда как БРА длительное время считались только резервными препаратами. Такое положение и определило дизайн исследований эффективности БРА при поражении почек. Эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом и периндоприлом в одном исследовании у взрослых больных АГ с СД типа 2. При эквивалентной антигипертензивной эффективности степень снижения протеинурии в сравниваемых группах была одинакова. Частота отмены вследствие побочных эффектов была самой низкой в группе лизиноприла. Различия между группами кандесартана и периндоприла по количеству побочных эффектов и частоте отмены было недостоверным. Имеются данные двух исследований, в которых сравнивали эффективность кандесартана с ИАПФ при хроническом заболевании почек без СД. В первом из них эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом. При эквивалентном уменьшении АД снижение протеинурии также было аналогичным. При этом частота гиперкалиемии в группе кандесартана была достоверно меньше по сравнению с лизиноприлом. В другом исследовании сравнивали эффективность кандесартана, трандолаприла и периндоприла. Степень снижения протеинурии достоверно не различа-

Рис. 2. Непреодолимость блокады AT_1 -рецепторов разными БРА. По вертикали – необратимость блокады рецептора в процентах, по горизонтали – время диссоциации полувыведения препарата из соединения с рецептором (модифицировано по [1]).



лась, также не наблюдалось изменений клиренса креатинина [23].

При хроническом заболевании почек IV–V стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²) кандесартан обладал способностью уменьшать протеинурию и тормозить ухудшение фильтрационной функции почек. Результаты исследования SMART показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающейся сравнительно безопасной [24]. В исследовании CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria) у 199 больных АГ и СД типа 2 кандесартан в дозе 16 мг 1 раз в день был столь же эффективен, как и терапия лизиноприлом в дозе 20 мг 1 раз в день, в плане как снижения АД, так и уменьшения микроальбуминурии. Комбинированное лечение обоими препаратами хорошо переносилось и было достоверно более эффективным и в снижении АД, и в уменьшении соотношения альбумин/креатинин в моче [25].

Имеются данные исследований, в которых эффективность кандесартана сравнивали с эффективностью ИАПФ у больных с **диабетической нефропатией** [26]. В первом из них препаратом сравнения был лизиноприл. При эквивалентном уменьшении АД не выявлено существенной разницы в степени снижения соотношения альбумин/креатинин, а также частоте отмены вследствие побочных эффектов, в том числе кашля, головокружения, слабости. В другом исследовании кандесартан сравнивали с рамиприлом. Эффективность лечения была одинаковой в обеих группах: не было достоверной разницы в динамике содержания креатинина, его клиренса, экскреции альбумина с мочой. Также не выявлено различий в частоте побочных эффектов и случаев отмены препарата из-за их появления.

Ключевая роль блокады РААС при лечении хронической СН (ХСН) хорошо известна. Существует достаточное количество доказательных данных, которые поддерживают пользу БРА при терапии СН. Наибольшая доказательная база для оценки эффективности кандесартана была получена в исследовании CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) [27]. Программа CHARM включала три отдельных исследования: CHARM-Added ($n=2548$), в котором пациенты с ХСН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $<40\%$, принимавшие терапию ИАПФ, дополнительно к этому лечению были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Alternative ($n=2028$), в котором больные с ХСН с ФВ ЛЖ $<40\%$, не переносившие ИАПФ, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Pre-

served ($n=3025$), в котором пациенты с ХСН с ФВ ЛЖ $>40\%$, принимавшие ИАПФ или не принимавшие их, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо. Первичной точкой всей программы была общая смертность, а для всех составных исследований – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация вследствие обострения ХСН. Срок наблюдения в среднем составлял 37,7 мес. Доза кандесартана постепенно увеличивалась до 32 мг/сут; 63% больных получали целевую дозу препарата. На протяжении наблюдения 886 (23%) пациентов в группе кандесартана и 945 (25%) в группе плацебо умерли. В исследовании CHARM-Added в группе кандесартана первичная конечная точка – смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализация по поводу ХСН – была меньше на 15% ($p=0,010$) [28]. В CHARM-Alternative в группе кандесартана та же самая точка была меньше на 23% ($p<0,0001$). Применение кандесартана цилексетила приводило к улучшению функционального класса ХСН по классификации NYHA (New York Heart Association) [29]. В CHARM-Preserved в группе кандесартана наблюдалась недостоверная тенденция к снижению смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу ХСН – на 11% ($p=0,051$) за счет снижения частоты госпитализаций [30]. Не было ни одного важного расхождения относительно эффективности кандесартана в разных подгруппах пациентов. Авторы исследования считают, что применение БРА кандесартана в виде монотерапии высокоэффективно при ХСН со сниженной систолической дисфункцией ЛЖ. При добавлении кандесартана к терапии ИАПФ у больных такой же категории могут быть получены дополнительные положительные результаты. В то же время в группе пациентов с сохраненной функцией ЛЖ эффективность применения кандесартана остается менее доказанной. В этом же исследовании назначение кандесартана приводило к снижению относительного риска развития ФП во всех группах пациентов на 17,7% по сравнению с плацебо [31]. В подгруппе больных со сниженной ФВ также наблюдалось достоверное снижение риска возникновения ФП на 22%.

БРА не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови. В экспериментальных исследованиях показано, что они могут повышать **чувствительность периферических тканей к действию инсулина**. Это достигается за счет стимуляции ядерных пероксисомных пролифераторактивируемых рецепторов (PPAR – Peroxisome Proliferator Activated Receptors) клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, причем эффект сопоставим с действием пероральных гипогликемических препаратов. Со стимуляцией PPAR связаны также **гиполипидемические эффекты** БРА (снижение уровня ОХС, ТГ, ХС липопротеидов низкой плотности, повышение содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности). В работе G.Grassi и соавт. продемонстрировано, что при приеме кандесартана повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, а также снижается симпатическая активность мышечных нервов у пациентов с АГ и сопутствующим ожирением [32]. В крупном японском исследовании CASE J, в котором сравнивали БРА кандесартана цилексетил с блокатором кальциевых каналов амлодипином, было показано снижение частоты впервые диагностированного СД (вторичный исход). Анализ данных показал значимое снижение частоты впервые диагностированного СД (на 36%) у лиц, принимавших кандесартан ($p=0,030$). Последующий анализ показал, что этот эффект был наиболее выражен у лиц с ожирением (снижение риска на 62%) [33]. Аналогичные результаты были получены в исследовании HJ-CREATE: частота развития СД на фоне терапии БРА и другой антигипертензивной терапии составила 1,1 и 2,9% соответственно ($p=0,027$) [34]. В исследовании CHARM развитие СД типа 2 рассматривали как вторичную конечную точку у лиц, у ко-

торых на момент включения не отмечали СД. Пациенты получали кандесартан (с целевой дозой в 32 мг 1 раз в сутки) или плацебо в течение 2–4 лет. У 163 (6%) больных группы кандесартана развился СД по сравнению с 202 (7,4%) пациентами группы плацебо, а это – снижение относительного риска на 28% ($p=0,020$).

Накопленные данные о локальной РААС глаза, которая активируется при СД, а также результаты исследования EUCLID, согласно которым ИАПФ лизиноприл эффективен при ретинопатии, создали рациональную основу для запуска программы клинических исследований DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials). Считается, что локальная РААС прямым или опосредованным образом ответственна за повышение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста – селективного ангиогенного фактора, влияющего также на проницаемость сосудов и принимающего участие в патогенезе диабетической ретинопатии.

Полагали, что ингибирование АПФ или АТ II может приводить к снижению концентрации эндотелиального сосудистого фактора роста и таким образом благоприятно влиять на развитие или прогрессирование ретинопатии.

Программа DIRECT была разработана для того, чтобы уточнить вопрос о том, может ли кандесартан снизить частоту и прогрессирование ретинопатии при СД типа 1 и прогрессирование ретинопатии при СД типа 2. Согласно результатам исследования, риск прогрессирования ретинопатии недостоверно снижался (на 13%) у пациентов с СД типа 2, принимавших кандесартан по сравнению с теми, кто получал плацебо. Регресс во время активного лечения повышался на 34% ($p=0,009$). В целом в группе кандесартана наблюдали изменения в сторону менее выраженной ретинопатии к концу исследования.

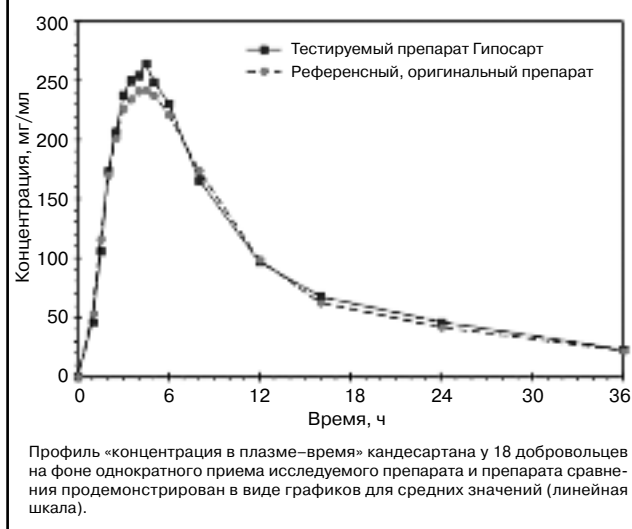
Таким образом, исследователи предположили, что терапия кандесартаном приводит к улучшению состояния у пациентов с СД типа 2 и мягкой и умеренной ретинопатией.

Программа исследований DIRECT предоставляет данные, которые убеждают в долгосрочной безопасности кандесартана в крупной популяции пациентов без отличий между группами лечения [35].

T.Suzuki и соавт. (2011 г.) изучали антиатеросклеротический потенциал кандесартана в клинике. Они использовали компьютерную томографию для оценки общей площади поражения сосудистой стенки коронарных артерий и нисходящего отдела грудной аорты у пациентов с ИБС до и после 2-летней терапии комбинацией аторвастатина и кандесартана или монотерапии аторвастатином. Спустя 2 года общая площадь поражения сосудов достоверно увеличилась в группе аторвастатина в отличие от группы, принимавшей комбинированную терапию. Авторы сделали вывод, что для предотвращения прогрессирования атеросклероза коронарных артерий и аорты у пациентов с ИБС комбинированная терапия кандесартаном со статином более эффективна, чем монотерапия статином [36].

В исследовании ACCESS оценивалась безопасность использования кандесартана в остром периоде инсульта с целью умеренного снижения АД. Результаты исследования показали, что назначение кандесартана в остром периоде ишемического инсульта продемонстрировало значительное снижение суммарного показателя общей смертности и количества сердечно-сосудистых событий (на 47,5%) по сравнению с группой пациентов, которым кандесартан был назначен спустя неделю после перенесенного инсульта. В группе плацебо смертность составила 7,2% против 2,9% в группе кандесартана [37]. Однако результаты исследования SCAST (Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial), основанные на наблюдении 2029 пациентов с острым инсультом, не выявили преимуществ активного лечения кандесартаном по сравнению с плацебо по первичной конечной точке (сосудистые события и результаты функцио-

Рис. 3. Препарат Гипосарт, таблетки 32 мг (фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша), биоэквивалентен оригинальному препарату, таблетки 32 мг.



нальных исследований) на этапе 6 мес наблюдения. Фактически исследование показало, что нет показаний для снижения АД в острой фазе инсульта [38].

Итак, результаты завершившихся в последние годы крупномасштабных клинических исследований показали, что БРА отвечают современным требованиям к антигипертензивным средствам и являются эффективными и безопасными для лечения больных АГ с разными факторами риска и субклиническим поражением органов-мишеней (гипертрофия миокарда ЛЖ, метаболический синдром, СД, нарушения функции почек), ХСН. Кандесартан зарекомендовал себя как достойный представитель БРА. Благодаря длительному действию препарата после прекращения терапии за счет необратимой блокады AT_1 -рецепторов не возникает синдрома отмены. Помимо возможности приема однократно в сутки удобство использования ирбесартана заключается в отсутствии зависимости от приема пищи. Эти преимущества, а также клиническая безопасность и метаболическая нейтральность позволяют повысить приверженность пациентов лечению данным представителем БРА.

На отечественном фармацевтическом рынке зарегистрирован кандесартан под названием Гипосарт (производитель — фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша) с доказанным биоэквивалентным эффектом с оригинальным препаратом (рис. 3).

Литература/References

- Андрушишина Т.Б., Морозова Т.Е. Антагонисты рецепторов ангиотензина II при лечении кардиоваскулярных заболеваний. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 96–101. / Andrushchishina T.B., Morozova T.E. Antagonists of angiotensin II receptors in the treatment of cardiovascular diseases. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 96–101. [in Russian]
- Jonston C.I. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. Am J Hypertens 1992; 10: S13–S26.
- Пиляревский С.П. Современные возможности блокады ренин-ангиотензиновой системы: остаются ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента препаратами первого ряда? Consilium Medicum. 2010; 12 (5): 18–23. / Giliarevskii S.P. Sovremennye vozmozhnosti blokady renin-angiotenzinovoi sistemy: ostaiut-sia li ingibitory angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta preparatami pervogo riada? Consilium Medicum. 2010; 12 (5): 18–23. [in Russian]
- Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченков И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопroteкции у больных с артериальной гипертонией: значение для клинической практики. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 29–37. / Ostroumova O.D., Khor'kov S.A., Kopchenov I.I. Vozmozhnosti antag-onistov retseptorov k angiotenzinu II v organoproteksii u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei: znachenie dlia klinicheskoi praktiki. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 29–37. [in Russian]

- Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В. Клиническая эффективность ирбесартана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сердце. 2012; 11 (6): 364–8. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V., Evdokimov V.V. Klinicheskaya effektivnost' irbesartana u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. Serdtse. 2012; 11 (6): 364–8. [in Russian]
- Пиляревский С.П., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (5): 303–10. / Giliarevskii S.P., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. Dokazatel'naia istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. Serdechnaia nedostatochnost'. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
- Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия. 2011; 4 (18): 114–26. / Sirenko Y.N., Donchenko N.B. Mesto kandesartana v sovremennoi terapii serdechno-sosudistyh zabolevanii: obzor dokazatel'stv. Arterial'naya gipertenzia. 2011; 4 (18): 114–26. [in Russian]
- Hubner R, Hogemann AM, Sunzel M, Riddell JC. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl. 2): S19–S25.
- Trenkwalder P, Lehovirta M, Dahl K. Long-term treatment with candesartan cilexetil does not affect glucose homeostasis or serum lipid profile in mild hypertensives with type 2 diabetes. J Hum Hypertens 1999; 13 (Suppl. 1): S81–S83.
- Inada Y, Ojima M, Kanagawa R et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil – possible mechanisms of long-term antihypertensive action. J Hum Hypertens 1999; 13 (Suppl. 1): S75–S80.
- McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. Drugs 1998; 56: 847–69.
- Abrahamsson T, Karp L, Brabdl-Eliasson I et al. Candesartan causes long-last antagonism of angiotensin II receptor-mediated contractile effects in isolated vascular preparations: a comparison with irbesartan, losartan and its active metabolite (EXP-3174). Blood Pressure 2000; 9 (Abstr. Suppl.): 1–52.
- Linger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. Blood Pressure 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
- Vanderheyden PML, Fierens FLP, De Backer JP, Vauquelin G. Reversible and syntopic interaction between angiotensin receptor antagonists on Chinese hamster ovary cells expressing human angiotensin II type I receptors. Biochem Pharmacol 2000; 59: 927–35.
- Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan- AT_1 receptor interactions: In vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. Mol Cell Endocrinol 2009; 302: 237–43.
- Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. Drugs 2002; 62: 1253–87.
- Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. J Hypertens 2002; 20: 2293–300.
- Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. Exp Rev Cardiovasc Ther 2008; p. 1195–201.
- Escobar C, Barrios V, Calderon A et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10: 208–14.
- Penicka M, Gregor P, Kerekes R et al. Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANCE) Study. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. J Mol Diagn 2009; 11: 35–41.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875–86.
- Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HIJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blocker-based vs. nonangiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). Eur Heart J 2009; 30: 1203–12.
- De Rosa MJ. Angiotensin II receptor blockers and cardioprotection. Vasc Health Risk Manag 2010; 6: 1047–63.
- Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 893–900.

25. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–4.
26. Norris S, Weinstein J, Peterson K, Thakurta S. Drug Class Review. Direct Renin Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers. Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University 2009.
27. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
28. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–71.
29. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
31. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86–92.
32. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R et al. For CROSS Study. Comparative effects of candesartan and hydrochlorthiazide on blood pressure, insulin sensitivity and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–9.
33. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (9): 1195–201.
34. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30 (10): 1203–12.
35. Sjolie AK, Porta M, Parving HH et al. The Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *JRAAS* 2005; 6 (1): 25–32.
36. Suzuki T, Nozawa T, Fujii N et al. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 352–35.
37. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–703.
38. Эффективность приема блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана в острой фазе инсульта: результаты рандомизированного исследования SCAST (Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial). *Доказательная кардиология*. 2011; 2: 17–25. / Effektivnost' priema blokatora retseptorov angiotenzina II kandesartana v ostroi faze insul'ta: rezul'taty randomizirovannogo issledovaniia SCAST (Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial). *Dokazatel'naia kardiologiya*. 2011; 2: 17–25. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимова Анна Григорьевна — д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им А.И.Евдокимова. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

Ложкина Марина Витальевна — канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им А.И.Евдокимова

Коваленко Елена Викторовна — канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им А.И.Евдокимова

Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе

Б.С.Белов[✉], Г.М.Тарасова

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) по-прежнему сохраняет свою значимость из-за высоких показателей летальности и развития тяжелых осложнений. Современный ИЭ представляет собой полиэтиологичное заболевание, возникновение и развитие которого может быть обусловлено возбудителями, составляющими чрезвычайно обширный перечень, пополняемый практически ежегодно. Учитывая выраженный клинический полиморфизм, особое внимание уделяется ранней диагностике заболевания, в том числе с использованием новых медицинских технологий, а также своевременному назначению эффективной антимикробной терапии. В условиях нарастающего объема информации большое практическое значение имеет своевременное информирование врачей о современных принципах курации больных ИЭ. В настоящем обзоре представлены основные подходы к диагностике, лечению и профилактике ИЭ с учетом последних рекомендаций экспертов Европейского кардиологического общества от 2015 г.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, антибактериальная терапия, профилактика.

[✉]belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Тарасова Г.М. Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 60–66.

Management of patients with infectious endocarditis at the present stage

B.S.Belov[✉], G.M.Tarasova

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a

The problem of infective endocarditis (IE) continues to maintain its importance because of the high mortality rate and severe complications. Modern IE is a polyetiological disease, the emergence and development of which may be due to pathogens, components of an extremely extensive list, enlarged almost every year. Given the marked clinical polymorphism, special attention is paid to early diagnosis of the disease, including the use of new medical technologies, and the timely use of antimicrobial therapy. In terms of the increasing amount of information of great practical importance is the timely informing of doctors about modern principles of treatment of patients with IE. In the present review, the main approaches to the diagnosis, treatment and prevention of IE taking into account the latest recommendations of experts of the European Society of Cardiology-2015.

Key words: infective endocarditis, diagnosis, antimicrobial therapy, prevention.

[✉]belovbor@yandex.ru

For citation: Belov B.S., Tarasova G.M. Management of patients with infectious endocarditis at the present stage. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 60–66.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде, реже – на эндотелии аорты и крупных артерий, протекающее с возможной генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических проявлений.

В современных условиях проблема ИЭ сохраняет свою значимость. Заболеваемость, по данным разных авторов, составляет от 3 до 7 случаев на 100 тыс. пациенто-лет. Однако даже на фоне достигнутого прогресса в ранней диагностике и лечении ИЭ по-прежнему характеризуется тяжелыми осложнениями и высоким уровнем смертности, занимая 3–4-е место среди наиболее распространенных жизнеугрожающих инфекций. При расчете индекса DALY (Disability Adjusted Life Year) – показателя, рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения для оценки глобального бремени болезней, – на долю ИЭ в течение года приходится 1,58 млн потенциальных лет жизни, потерянных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности [1].

Чрезвычайная актуальность данной проблемы обуславливает пристальное внимание к ней со стороны национальных и международных научных медицинских ассоциаций, многие из которых за последнее время опубликовали как первичные, так и обновленные варианты рекомендаций по данной теме. Материалы этих рекомендаций, несомненно, важны как для научных работников, так и для практических врачей, занимающихся курацией больных ИЭ.

В настоящем обзоре будут рассмотрены основные положения, касающиеся диагностики, лечения и профилактики ИЭ, с учетом материалов, представленных в обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC) 2015 г. [2].

Одним из важнейших вопросов, находящихся в центре внимания указанных рекомендаций, является новая концепция специализированных центров и мультидисциплинарной команды, занимающейся лечением ИЭ, – Endocarditis Team. Учитывая выраженный клинический полимор-

физм ИЭ, в указанную команду должны входить врачи разных профилей (кардиологи, ревматологи, невропатологи, инфекционисты, микробиологи, кардиохирурги, специалисты по инструментальной диагностике и т.д.), обладающие высоким уровнем компетентности в отношении рассматриваемого заболевания. Специализированный центр, куда предполагается направлять больных ИЭ для консультации и лечения, должен быть хорошо оснащен для безотлагательного проведения необходимых высокотехнологичных медицинских манипуляций и выполнения кардиохирургических и, при возможности, нейрохирургических операций. По данным французских исследователей, применение принципа Endocarditis Team привело к значимому снижению 1-летней летальности от ИЭ с 18,5 до 8,2% [3].

Этиология

Как видно из табл. 1, на сегодняшний день ведущую этиологическую роль в развитии ИЭ играют стафилококки. Это обусловлено широким применением антибиотиков в практике инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, интенсивным развитием кардиохирургии, а также распространением потребления наркотиков. Зеленившие стрептококки, ранее занимавшие главные позиции в этиологии ИЭ, в настоящее время отошли на второй план. Необходимо отметить увеличение частоты энтерококкового ИЭ, что, учитывая нарастающую устойчивость этого возбудителя к антибиотикам, влечет за собой серьезные проблемы в лечении. Грибковый ИЭ чаще развивается у наркоманов, пациентов с искусственными клапанами сердца и больных с подавленным иммунитетом. В качестве редко встречающихся этиологических факторов ИЭ указываются риккетсии (*Coxiella burnetii*), бруцеллы, хламидии и легионеллы. Поскольку выделение перечисленных микроорганизмов требует особых условий культивирования, доступных только в хорошо оснащенных микробиологических лабораториях, упомянутая инфекция может быть идентифицирована с помощью серологических тестов.

Таблица 1. Этиология ИЭ [4, в модификации]

Патогены	Частота, %				
	В целом	ИЭНК	ИЭНК «внутривенных» наркоманов	ИЭКП	ИЭВУ
<i>Staphylococcus</i> spp.	40,3	35,3	55,8	43,2	58,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	23,6	25,8	50,0	15,3	26,6
MSSA	84,5	84,5	92,3	83,2	82,3
MRSA	15,5	15,5	7,7	16,8	17,7
Коагулазонегативные стафилококки	16,7	9,7	7,7	28,8	31,5
<i>Streptococcus</i> spp.	24,4	30,5	15,4	17,1	10,1
<i>Streptococcus bovis</i>	6,4	7,4	0	6,5	3,0
<i>Streptococcus viridans</i>	12,3	16,0	13,5	7,5	4,1
Другие стрептококки	5,5	7,3	1,9	3,0	5,3
<i>Enterococcus</i> spp.	12,7	13,2	9,6	15,3	3,6
Другие грамположительные микробы	1,4	1,3	3,8	1,5	1,1
Грамотрицательные микробы	5,2	4,9	0	5,0	8,9
Грибы	2,4	1,9	3,8	3,0	3,6
Негативная гемокультура	14,7	14,0	9,6	14,8	18,9

Примечание. MSSA – метициллинчувствительные *S. aureus*.

Клиника

Клиническая симптоматика ИЭ развивается, как правило, спустя 2 нед с момента возникновения бактериемии (табл. 2). Одним из частых и наиболее ранних симптомов заболевания является лихорадка (в большинстве случаев неправильного типа), сопровождающаяся ознобом разной выраженности. В то же время температура тела может быть субфебрильной (и даже нормальной) у пожилых и истощенных пациентов, при застойной недостаточности кровообращения, печеночной и/или почечной недостаточности. Характерны значительная потливость, быстрая утомляемость, прогрессирующая слабость, анорексия, быстрая потеря массы тела (до 10–15 кг).

Периферические симптомы ИЭ, описываемые при классической клинической картине, в настоящее время встречаются значительно реже, в основном при длительном и тяжелом течении болезни у пожилых пациентов. Однако геморрагические высыпания на коже, слизистых оболочках и переходной складке конъюнктивы (симптом Лукина), узелковые плотные болезненные гиперемизированные образования в подкожной клетчатке пальцев кистей или на тенаре ладоней (узелки Ослера), мелкие эритематозные высыпания на ладонях и подошвах (повреждения Джейнуэя), а также овальные с бледным центром геморрагические высыпания на глазном дне (пятна Рота) по-прежнему сохраняют свою диагностическую значимость и входят в состав малых клинических критериев.

Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата встречаются в 40–60% случаев, нередко являясь начальными признаками, а иногда и опережая на несколько месяцев истинную картину ИЭ. При этом у 1/3 больных выявляют моно- или олигоартрит с преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов, реже – мелких суставов кистей и стоп. Характерны распространенные миалгии и артралгии. Примерно в 20% случаев встречаются тендиниты и энтезопатии, сочетание которых с поражением суставов нижних конечностей может напоминать клиническую картину при реактивных артритах. Возможно развитие септических артритов разной локализации (чаще у наркоманов). Интенсивный болевой синдром в нижнем отделе спины может развиваться как без видимых причин, так и вследствие метастатического бактериального дисцитита или позвоночного остеомиелита.

Ведущий клинический синдром заболевания – **эндокардит** с быстрым (примерно 3 нед) формированием клапан-

Таблица 2. Клиническая симптоматика ИЭ (сводные данные)

Симптомы	Частота, %
Общие:	
• лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	78–94
• озноб	37–80
• повышенная потливость	70
• слабость, утомляемость	66–91
• одышка	50
• отсутствие аппетита	52–70
• потеря массы тела	35–50
Поражение опорно-двигательного аппарата:	60
• артриты	20
• артралгии	25–38
• миалгии	14–25
• тендиниты, энтезопатии	20
• боль в спине	12–15
• спондилодисцит	15
• остеомиелит позвонков	4,6–19
Васкулиты	18–60
Миокардит	12
Перикардит	18
Гломерулонефрит	28–41
Поражение центральной нервной системы	20–40
Гепатомегалия	15–66
Спленомегалия	31–70

ной регургитации, преимущественно аортальной. В последнее время наблюдается учащение локализации процесса и на других клапанах сердца. По сводным данным, средняя частота первичного поражения аортального клапана при ИЭ составляет 36–66%, митрального – 30–36%, митрального и аортального одновременно – 10–20%, трикуспидального – 4–6%, клапана легочной артерии – 2–3%, прочей локализации – 10–15%. Нередко развивается миокардит, сопровождающийся дилатацией полостей сердца, глухостью тонов и прогрессированием недостаточности кровообращения. В 10–18% случаев встречается эфемерный фибринозный перикардит. В отдельных случаях при прорыве миокарди-

ального абсцесса возможен гнойный перикардит. Следует отметить, что нарастание застойной недостаточности кровообращения у пожилых пациентов может быть одним из косвенных симптомов развивающегося ИЭ.

Поражение почек протекает чаще по типу очагового или диффузного гломерулонефрита, у части больных возникают тромбоэмболические инфаркты или абсцессы. В 5–30% случаев развивается почечная недостаточность разной степени выраженности, в 3% (при длительном течении болезни) – амилоидоз.

Более чем у 1/2 больных наблюдается **спленомегалия**, ее степень обычно коррелирует с длительностью болезни. Однако ранняя диагностика и назначение соответствующего лечения ведут к снижению частоты развития данного симптома, в достаточной степени характерного для ИЭ.

Поражение центральной или периферической нервной системы встречается у 20–40% больных ИЭ и является ведущим синдромом в клинической картине заболевания в 15% случаев. Неврологическая патология при ИЭ отличается достаточным разнообразием. Наиболее характерно развитие ишемического инсульта, обусловленного тромбоэмболией в русле средней мозговой артерии, что составляет 90% всех случаев поражения центральной нервной системы. Данный синдром может развиваться на всех стадиях болезни (в том числе во время лечения и после его окончания), однако наиболее часто он встречается в течение первых 2 нед от начала антибактериальной терапии. У 2–10% больных наблюдается геморрагический инсульт, обусловленный разрывом микотических аневризм мозговых сосудов. В отдельных случаях развивается гнойный менингит или эмболические абсцессы мозга. У пожилых пациентов возможно появление симптомов токсической энцефалопатии разной степени выраженности вплоть до развития галлюцинаций и делирия. Следует иметь в виду, что развитие неврологических осложнений возможно даже на поздних сроках антибактериальной терапии.

Тромбоэмболические осложнения, оказывающие значимое влияние на течение и прогноз заболевания, встречаются в 20–50% случаев, с наиболее частой локализацией в легких, селезенке и головном мозге. Выделяют несколько факторов, ассоциирующихся с нарастающим риском эмболий: определенные возбудители (*S. aureus*, *S. bovis*, *Candida* spp.), пожилой возраст, сопутствующий сахарный диабет, фибрилляция предсердий, наличие эмболий в анамнезе, размеры и подвижность вегетаций (наиболее значимый независимый предиктор), локализация последних на митральном клапане, многоклапанное поражение.

Основные изменения лабораторных показателей: анемия (35%, по нашим данным), сдвиг лейкоцитарной

формулы влево (63%) при нормальном (76%) или уменьшенном (6,1%) количестве лейкоцитов, тромбоцитопения (29%), резко увеличенная СОЭ (78%), гиперфибриногенемия (60%), гипергаммаглобулинемия (58%), появление С-реактивного белка (50%), положительный ревматоидный фактор (72%), высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (60%), антинуклеарный фактор в низких титрах (36%), протеинурия (58%), гематурия (45%). В некоторых случаях выявляют антинейтрофильные цитоплазматические антитела и антитела к фосфолипидам.

Большое значение для диагностики и выбора лечения имеют данные **исследования крови на гемокультуру** с последующим определением чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. При соблюдении соответствующих правил взятия проб крови и применении современных методов микробиологического исследования частота выделения возбудителя, по данным зарубежных авторов, превышает 80%. В условиях российских клиник данный показатель, к большому сожалению, значительно ниже.

Основными причинами получения отрицательных результатов посевов крови или неправильной их интерпретации могут быть: предшествовавшая антибиотикотерапия, несоблюдение правил взятия образцов крови и их транспортировки, недостаточно качественная техника микробиологического исследования, особенности возбудителя.

Следует отметить, что при нелеченом ИЭ бактериемия имеет место практически всегда, поэтому выбор определенного времени для забора крови (повышение температуры тела больного), как и многократность посевов, не имеет под собой достаточных оснований. Также не отмечено существенных различий по частоте выделения возбудителя из артериальной или венозной крови.

При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) следует выполнить трехкратный посев крови, взятой из разных вен, с интервалом 0,5–1 ч, а затем начинать эмпирическую антибиотикотерапию. В случаях подострого ИЭ, когда состояние больного позволяет отложить антибактериальную терапию, производят 3-кратный посев крови в течение 24 ч. Если после 48–72-часовой инкубации рост микрофлоры в пробах крови отсутствует, следует выполнить повторные 2–3-кратные посевы. При дальнейшем отсутствии бактериального роста целесообразны консультации клинического микробиолога с целью выбора оптимальной методики исследования (длительное культивирование, применение обогащенных питательных сред и т.д.), а также выполнение специфических серологических реакций. Последнее нередко дает ценную информацию

Таблица 3. Алгоритм применения ЭхоКГ при ИЭ [2]

А. Диагностика

- ТТЭ рекомендуется как метод визуализации первого ряда при предполагаемом ИЭ
- ЧПЭ рекомендуется всем больным с клинической симптоматикой ИЭ и негативной или малоинформативной ТТЭ
- ЧПЭ рекомендуется больным с клинической симптоматикой ИЭ и наличием клапанного протеза или внутрисердечного устройства
- Повторные ТТЭ и/или ЧПЭ рекомендуются через 5–7 дней в случаях негативного первоначального результата у больных с сохраняющейся клинической симптоматикой ИЭ
- Проведение ЭхоКГ следует иметь в виду у больных со *S. aureus*-бактериемией
- Проведение ЧПЭ следует иметь в виду у больных с предполагаемым ИЭ даже в случаях позитивной ТТЭ за исключением изолированного правосердечного ИЭНК с ТТЭ-исследованием хорошего качества и однозначными ЭхоКГ-данными

Б. Исследование в процессе антибиотикотерапии

- Повторные ТТЭ и/или ЧПЭ рекомендуются в случаях предполагаемого осложнения (новый сердечный шум, эмболии, стойкая лихорадка, сердечная недостаточность, абсцесс, атриовентрикулярная блокада)
- Повторные ТТЭ и/или ЧПЭ следует иметь в виду при наблюдении за больным с неосложненным ИЭ с целью выявления скрытых осложнений и мониторингирования размеров вегетаций. Выбор времени и метода (ТТЭ или ЧПЭ) для повторного исследования зависит от данных исходного исследования, типа возбудителя и начального ответа на терапию

В. Интраоперационная ЭхоКГ

- Интраоперационная Эхо-КГ рекомендуется во всех случаях ИЭ, требующего хирургического лечения

Г. После окончания терапии

- По окончании антибиотикотерапии рекомендуется ТТЭ для оценки функции миокарда, а также морфологии и функции клапанов

для диагностики ИЭ, вызванного микоплазмами, хламидиями, легионеллами, риккетсиями, бруцеллами.

Из **инструментальных методов исследования** наиболее информативной является эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая выявить вегетации на клапанах и хордах, перфорации или разрывы створок клапанов, разрывы хорд, миокардиальные абсцессы, а также оценить степень и динамику клапанной регургитации. В табл. 3 представлен рекомендуемый экспертами ESC алгоритм применения ЭхоКГ у больных ИЭ. Разрешающая диагностическая способность трансторакальной двухмерной ЭхоКГ (ТТЭ) с использованием доплеровской техники при ИЭ составляет 80%. Применение чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭ) повышает чувствительность данного метода для диагностики ИЭ до 90–94%, поскольку при этом устраняется преграда для ультразвукового сигнала в виде ребер, подкожного жирового слоя, воздуха в легких, а также обеспечивается непосредственная близость от исследуемого участка, что дает возможность улучшить качество визуализации при использовании высокочастотных датчиков. В отличие от ТТЭ, полипроекционная ЧПЭ позволяет распознавать вегетации раз-

мерами 1–1,5 мм, с большей степенью достоверности диагностировать абсцессы миокарда и поражение клапанных протезов.

Критерии диагноза

В современной мировой клинической практике для диагностики ИЭ применяют критерии, разработанные научно-исследовательской группой Duke Endocarditis Service из Даремского университета (США) [5]. Данная система критериев предусматривает диагностические градации определенного, возможного и отвергнутого ИЭ.

Определенный диагноз ИЭ правомочен при наличии либо 1 из 2 патологических критериев, выявляемых при исследовании операционного или аутопсийного материала, либо определенной совокупности клинических критериев. Последние в соответствии с их диагностической значимостью подразделяются на большие и малые аналогично критериям Джонса для диагноза острой ревматической лихорадки.

Диагноз возможного ИЭ ставится в тех случаях, когда имеющаяся клиническая картина и данные дополнительных исследований в целом соответствуют данному заболе-

Таблица 4. Диагностические критерии ИЭ в модификации ESC [2]

Определенный ИЭ

Патологические критерии:

- микроорганизмы, выделенные из вегетаций, эмболов или миокардиальных абсцессов, или
- патоморфологические изменения – вегетации или абсцессы миокарда, подтвержденные гистологическим исследованием и свидетельствующие об активном эндокардите

Клинические критерии:

- 2 больших критерия, или
- 1 большой и 3 малых критерия, или
- 5 малых критериев

Возможный ИЭ:

- 1 большой и 1 малый критерий или
- 3 малых критерия

Отвергнутый ИЭ:

- точный альтернативный диагноз
- регрессирование симптомов болезни при антибиотикотерапии до 4 дней
- отсутствие патоморфологических признаков ИЭ в операционном или аутопсийном материале при антибиотикотерапии до 4 дней
- недостаточно критериев для возможного ИЭ

Клинические критерии

Большие критерии

Позитивная гемокультура:

а) типичные для ИЭ возбудители, выделенные из двух раздельно взятых проб крови:

- зеленящие стрептококки, *S. bovis*, HACEK-группа, *S. aureus* или
- внебольничные энтерококки при отсутствии первичного очага

или

б) согласующиеся с ИЭ возбудители, выделенные из гемокультуры при следующих условиях:

- как минимум 2 положительных результата исследования проб крови, взятых с интервалом не менее 12 ч, или
- 3 положительных результата из 3, или
- большинство положительных результатов из 4 проб крови и более (интервал между взятием первой и последней пробы должен составлять как минимум 1 ч)

или

в) однократный высеv *C. burnetii* или титр иммуноглобулин G-антител >1:800

Позитивные для ИЭ результаты визуализационных методов диагностики:

а) положительные ЭхоКГ-данные:

- вегетации
- абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула
- перфорация или аневризма клапанной створки
- новая частичная дегисценция клапанного протеза

б) патологическая активность в парапротезной зоне при ПЭТ/КТ с F^{18} -ФДГ (при условии, что от момента операции прошло более 3 мес) или ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами

в) наличие паравальвулярных очагов при КТ сердца

Малые критерии

- предрасположенность: кардиогенные факторы или инъекционная наркомания
- температура >38°C
- сосудистые феномены (включая таковые, определяемые только методами визуализации): эмболии крупных артерий, септические инфаркты легкого, инфекционные (микотические) аневризмы, внутримозговые кровоизлияния, геморрагии на переходной складке конъюнктивы, повреждение Джейнуэя
- иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор
- микробиологические данные: позитивная гемокультура, не удовлетворяющая большому критерию, или серологическое подтверждение активной инфекции, обусловленной потенциальным возбудителем ИЭ

Примечание. ПЭТ/КТ с F^{18} -ФДГ – ПЭТ, совмещенная с КТ, с использованием F^{18} -фтордезоксиглюкозы; ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с рентгеновской КТ.

ванию, не подпадая под категорию отвергнутого ИЭ, но в то же время не набирается достаточного числа критериев для определенного ИЭ. В подобных ситуациях окончательное решение вопроса о наличии ИЭ и целесообразности проведения эмпирической антибактериальной терапии принимает лечащий врач.

Диагноз ИЭ считается отвергнутым при наличии у больного какого-либо иного заболевания, имеющего сходную с ИЭ клиническую картину (например, онкопатология), или при полном регрессировании симптомов болезни при краткосрочной (4 дня и менее) антибиотикотерапии.

В ходе эпидемиологических работ данные критерии продемонстрировали высокую чувствительность (80%). Однако их диагностическая значимость существенно сни-

жалась при ИЭ клапанных протезов (ИЭКП) и ИЭ внутрисердечных устройств (ИЭВУ), так как у этих больных результаты ЭхоКГ-исследований были нормальными или сомнительными в 30% случаев. Недавние работы показали, что такие методы визуализации, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), могут существенно улучшить распознавание клинически асимптомных сосудистых феноменов (эмболии или инфекционные аневризмы), а также поражения сердца при отрицательных или сомнительных данных ЭхоКГ-исследований. В связи с этим экспертами ESC предложен ряд дополнений в Duke-критерии с целью повышения их чувствительности в трудных для диагностики клинических ситуациях (табл. 4).

Таблица 5. Антибиотикотерапия ИЭ (сводные данные)

Возбудитель	Используемые препараты и дозы	Длительность лечения
<i>S. viridans</i> и другие стрептококки:		
а) высокочувствительные к пенициллину (МПК $\leq 0,125$ мкг/мл)	Бензилпенициллин 12–18 млн ЕД/сут внутривенно или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно или внутримышечно	4 нед ^а
б) умеренно чувствительные к пенициллину (МПК 0,25–2 мкг/мл)	Бензилпенициллин 20–30 млн ЕД/сут внутривенно или цефазолин 6–8 г/сут внутривенно	4 нед ^а
	+ гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно	14 дней ^б
	Ванкомицин 30 мг/кг в сутки (но не более 2 г/сут) внутривенно медленно (!)	4 нед
	+ гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно	14 дней ^б
При аллергии к β -лактамам	или нетилмицин 4–5 мг/кг в сутки внутривенно	14 дней ^б
	Ампициллин 12 г/сут внутривенно	4–6 нед
	+ гентамицин (см. выше)	2–6 нед ^б
в том числе полирезистентные	а) даптомицин 10 мг/кг в сутки	≥ 8 нед
	+ ампициллин 20 мг/кг в сутки внутривенно	≥ 8 нед
	б) линезолид 1200 мг/сут внутривенно	≥ 8 нед
<i>Стафилококки</i> :		
а) чувствительные к метициллину	Оксациллин 8–12 г/сут внутривенно или	4–6 нед
	цефазолин 6–8 г/сут внутривенно	4–6 нед
	То же	
в том числе при ИЭКП	+ рифампицин 900–1200 мг/сут внутрь	≥ 6 нед ^с
	+ гентамицин (см. выше)	2 нед ^б
	Ванкомицин 30 мг/кг в сутки (но не более 2 г/сут) внутривенно медленно (!)	4–6 нед
б) резистентные к метициллину	или даптомицин 10 мг/кг в сутки	4–6 нед
	Ванкомицин (см. выше)	≥ 6 нед
	+ плюс рифампицин (см. выше)	≥ 6 нед ^с
в том числе при ИЭКП	+ плюс гентамицин (см. выше)	2 нед ^б
	Цефтриаксон 2 г/сут внутривенно	4–6 нед
	или цефотаксим 6–8 г/сут внутривенно	
<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефотаксим 6–8 г/сут внутривенно или имипенем 2–4 г/сут внутривенно	4–6 нед
	+ гентамицин (см. выше)	4–6 нед ^б
<i>Грибы</i>		
<i>Candida</i>	Амфотерицин В 1 мг/кг в сутки внутривенно + флуцитозин 150 мг/кг в сутки внутрь или флуконазол 400 мг 2 раза в сутки внутрь или каспофунгин 70 мг внутривенно однократно (нагрузочная доза), затем 50 мг/сут (при массе тела >80 кг – 70 мг/сут)	6–8 нед ^д
<i>Aspergillus</i>	Вориконазол 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем 4 мг/кг каждые 12 ч внутривенно	

Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация.

^аДля больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения.

^бСуточная доза гентамицина и нетилмицина вводится однократно. Необходимо контролировать функцию почек и сывороточную концентрацию гентамицина 1 раз в неделю; при назначении однократной суточной дозы исходная («преддозная») концентрация гентамицина не должна превышать 1 мг/л, а «постдозная» (через 1 ч после введения) – 10–12 мг/л. Требуется мониторинг сывороточной концентрации гентамицина не всегда выполнимо, учитывая недостаточную техническую оснащенность отечественных стационаров общего профиля. Поэтому исходя из практических соображений может быть оправдана прерывистая схема применения гентамицина. Препарат назначают в течение 7–10 дней с последующим 5–7-дневным перерывом с целью профилактики токсических эффектов, а затем проводят повторный курс в тех же дозах.

^сНекоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через 3–5 дней от начала терапии β -лактамами/ванкомицином и гентамицином.

^дВ абсолютном большинстве случаев показано оперативное лечение.

Таблица 6. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного редкими возбудителями (сводные данные)

Возбудитель	Используемые препараты и дозы	Длительность лечения ^а
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут + ко-тримоксазол 960 мг/12 ч + рифампицин 300–600 мг/сут внутрь	≥3–6 мес
<i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин ^б 200–600 мг/сут внутрь	>18 мес
<i>Bartonella</i> spp. ^с	Доксициклин 200 мг/сут внутрь	4 нед
	+ гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно	2 нед
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) внутривенно или внутрь	≥6 нед
	или кларитромицин 500 мг/12 ч внутривенно 2 нед, затем внутрь 4 нед	6 нед
	+ рифампицин 300–1200 мг/сут	6 нед
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин ^д 500 мг/12 ч внутривенно или внутрь	≥6 мес
<i>Tropheryma whippelii</i> ^е (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 200–600 мг/сут внутрь	≥8 мес

^аВвиду отсутствия крупных исследований оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями, неизвестна. Представленные сроки лечения основаны на отдельных сообщениях. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным болезням.

^бСочетание доксициклина с гидроксихлорохином по эффективности значительно превосходит монотерапию доксициклином.

^сСообщают о нескольких терапевтических схемах, включающих ампициллин 12 г/сут внутривенно или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в сочетании с гентамицином или нетилмицином. Дозы аналогичны таковым при стрептококковом и энтерококковом ИЭ (см. табл. 5).

^дФторхинолоны II поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин, в отношении внутриклеточных возбудителей – *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp.

^еЛечение ИЭ Уиппла остается только эмпирическим. При поражении центральной нервной системы доксициклин сочетают с сульфадиазином 6 г/сут в 4 приема внутрь. Альтернативная терапия – цефтриаксон 2 г/сут или пенициллин G 12 млн ЕД в 6 введений в сочетании со стрептомицином 1 г/сут внутривенно в течение 2–4 нед с последующим приемом ко-тримоксазола 1600 мг/сут в 2 приема. Триметоприм неактивен против *T. whippelii*. Сообщают об успешном длительном (более 1 года) лечении ко-тримоксазолом.

Вместе с тем хотелось бы отметить, что сложный и многогранный процесс диагностики ИЭ, как и любого другого заболевания, невозможно уложить в рамки какой-либо схемы. Любая система критериев требует достаточно высокой врачебной квалификации и правильной интерпретации клинической симптоматики и данных дополнительных исследований. Решающая же роль в диагностике принадлежит опыту и суждениям клинициста.

Лечение

Основополагающим принципом лечения ИЭ является ранняя, массивная и длительная (не менее 4–6 нед) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. При ИЭ факторы естественной антиинфекционной защиты срабатывают в очень малой степени. Этим объясняют необходимость применения препаратов с бактерицидным действием, преимущества которых над бактериостатическими антибиотиками были продемонстрированы как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Наличие возбудителей в вегетациях и биопленке (последнее особенно актуально при ИЭКП) является побудительным моментом высокодозной и длительной антибиотикотерапии. Одним из основных препятствий медикаментозной эрадикации инфекции может быть бактериальная толерантность к антибиотикам, т.е. возбудитель становится нечувствительным к бактерицидному эффекту препарата при сохранении восприимчивости к бактериостатическому действию. Возможностью подобного «ускользания» киллингового эффекта антибиотика может быть объяснен факт возобновления роста возбудителя после прекращения терапии, что ведет к развитию рецидива болезни. Поэтому в ряде случаев ИЭ комбинации бактерицидных препаратов являются более предпочтительными, чем монотерапия. Основные схемы антибактериальной терапии в зависимости от выделенного возбудителя представлены в табл. 5, 6.

Как указывалось выше, при остро протекающем ИЭ антибактериальную терапию начинают эмпирически сразу же после взятия крови для исследования на гемокультуру. Выбор схемы для эмпирического лечения основывается на следующих обстоятельствах:

- получал ли больной предшествующую антибиотикотерапию;

- поражение нативных клапанов или клапанных протезов, в последнем случае уточняют сроки проведения операции (ранний или поздний ИЭПК);
- место приобретения инфекции (внебольничный, нозокомиальный или ненозокомиальный, связанный с оказанием медицинской помощи ИЭ), а также данные по локальной распространенности антибиотикорезистентных штаммов и возбудителей ИЭ, требующих особых условий культивирования;
- при эмпирическом лечении MSSA-бактериемии/эндокардита назначение оксациллина/цефазолина ассоциируется с более низкими показателями летальности по сравнению с другими β-лактамами (амоксиклав/клавуланат или ампициллин/сульбактам) и ванкомицином.

Схемы эмпирической антибиотикотерапии острого ИЭ представлены в табл. 7. У больных с ИЭ нативных (естественных) клапанов (ИЭНК) и поздним ИЭКП спектр действия планируемой терапии должен включать стафилококки, стрептококки и энтерококки. Схемы терапии раннего ИЭПК и ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, охватывают метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA), энтерококки и грамотрицательные патогены, кроме группы HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* spp., *Kingella kingae*). После идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам в схему проводимого лечения при необходимости вносят соответствующие коррективы.

Следует отметить, что в клинической практике нередко встречаются случаи, когда возбудитель выделить не удастся даже с применением доступных современных методов диагностики. В подобных ситуациях эмпирическую терапию целесообразно продолжить, как минимум, в течение 5–7 дней. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры, исчезновение ознобов, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) является основанием для продолжения проводимого лечения до завершения полного курса (4–6 нед). Отсутствие положительной динамики требует изменения схемы антимикробной терапии.

В случаях неэффективности терапии необходимо хирургическое лечение, основные показания к которому отражены в табл. 8. Следует подчеркнуть, что активный ИЭ не является противопоказанием к оперативному лечению.

Таблица 7. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭ острого течения (до идентификации возбудителя) [2]

Антибиотик	Доза и путь введения
<i>Внебольничный ИЭНК или поздний (≥ 12 мес) ИЭПК</i>	
Ампициллин	12 г/сут внутривенно
или оксациллин	12 г/сут внутривенно
или цефазолин	8–10 г/сут внутривенно
+ гентамицин	3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно
<i>При непереносимости β-лактамов</i>	
Ванкомицин	30–60 мг/кг в сутки (но не более 2 г/сут) внутривенно
+ гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно
<i>Ранний ИЭПК (< 12 мес после операции) или нозокомиальный и ненозокомиальный, ассоциированный с оказанием медицинской помощи ИЭ</i>	
Ванкомицин ^a	30 мг/кг в сутки (но не более 2 г/сут) внутривенно
+ гентамицин	3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно
+ рифампицин ^b	900–1200 мг внутривенно или внутрь

^aПри ИЭ, ассоциированном с оказанием медицинской помощи, в регионах, где распространенность MRSA-инфекций превышает 5%, некоторые эксперты рекомендуют сочетание ванкомицина с оксациллином до получения информации о возбудителе.

^bРифампицин рекомендуется только при ИЭПК. По предложению ряда экспертов, его назначают через 3–5 дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином.

Таблица 8. Основные показания к хирургическому лечению ИЭ

- Некорректируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения
- Неконтролируемый антибиотиками инфекционный процесс
- Грибковый эндокардит
- Абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты
- Наличие крупных вегетаций
- Повторные эпизоды тромбоэмболии

Таблица 9. Рекомендации по профилактике ИЭ для стоматологических процедур высокого риска у больных высокого риска

Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30–60 мин до процедуры	
		взрослые	дети
Стандартная схема	Амоксициллин или ампициллин*	2 г внутрь или внутривенно	50 мг/кг внутрь или внутривенно
Аллергия к пенициллину или ампициллину	Клиндамицин	600 мг внутрь или внутривенно	20 мг/кг внутрь или внутривенно

*Альтернативно – цефалексин 2 г внутрь для взрослых или 50 мг/кг внутрь для детей, цефазолин или цефтриаксон 1 г внутривенно для взрослых или 50 мг/кг внутривенно для детей.

Профилактика

Согласно рекомендациям ESC, начиная с 2009 г. в контингент, подлежащий профилактике ИЭ, предложено включать только больных с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания (факт, до сих пор оспариваемый рядом специалистов), которые подвергаются стоматологическим процедурам с максимально высоким риском bacteriemia (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорация слизистой оболочки полости рта).

К группе высокого риска относятся:

1. Больные с любым клапанным протезом, включая транскатетерную имплантацию клапана, или те, у которых любой протезный материал был применен для пластики клапана сердца.
2. Больные с ИЭ в анамнезе.
3. Больные с врожденным пороком сердца (ВПС):
 - а) любой тип цианотичного («синего») ВПС;
 - б) любой тип ВПС, восстановленный протезным материалом, выполненный хирургическим путем или по чрескожной технологии – до 6 мес после операции или пожизненно, если имеется остаточный шунт или клапанная регургитация.

Рекомендации по профилактике представлены в табл. 9.

Антибиотикопрофилактика не рекомендуется:

- при других клапанных пороках сердца или ВПС;

- при выполнении манипуляций на других органах и тканях в условиях отсутствия локальной инфекции.

Цефалоспорины не следует применять у больных с анафилаксией, ангионевротическим отеком или крапивницей после применения пенициллина или ампициллина вследствие перекрестной аллергии.

Литература/References

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–293.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36 (44): 3075–128.
3. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009; 169 (14): 1290–8.
4. Mulloj P, Kestler M, De Alarcon A et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (43): e1816.
5. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (4): 633–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белов Борис Сергеевич – д-р мед. наук, зав. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой. E-mail: belovbor@yandex.ru

Тарасова Галина Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, риск деменции и возможности улучшения когнитивных функций: уникальные особенности периндоприла

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, Н.Ю.Галеева¹, О.В.Бондарец¹, Т.Ф.Гусева¹, И.И.Копченков¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассмотрены возможности 5 основных классов антигипертензивных препаратов в снижении риска деменции и влиянии на состояние когнитивных функций. Констатируется, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не имеют класс-эффекта в отношении церебро-протекции. Подробно рассмотрены имеющиеся данные о способности периндоприла в профилактике деменции и улучшении когнитивных функций. Обсуждаются возможные механизмы церебропротективного действия периндоприла.

Ключевые слова: когнитивные функции, когнитивные нарушения, деменция, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю., Бондарец О.В. и др. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, риск деменции и возможности улучшения когнитивных функций: уникальные особенности периндоприла. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 67–72.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors – the risk of dementia and possibilities of improving cognitive functions: the unique characteristics of perindopril

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, N.Yu.Galeeva¹, O.V.Bondarets¹, T.F.Guseva¹, I.I.Kopchenov¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The article considers the possibility of 5 major classes of antihypertensive drugs to reduce the risk of dementia and to impact on cognitive functions. It is noted that angiotensin-converting enzyme inhibitors do not have a class effect associated with cerebral protection. We show in detail the results of perindopril usage for the prevention of dementia and improvement of cognitive functions. We discuss the mechanisms of cerebral protection in case of applying perindopril.

Key words: cognitive functions, cognitive impairments, dementia, arterial hypertension, antihypertensive drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, perindopril.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Galeeva N.Yu., Bondarets O.V. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors – the risk of dementia and possibilities of improving cognitive functions: the unique characteristics of perindopril. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 67–72.

Артериальную гипертензию (АГ) в настоящее время считают главным фактором риска развития нарушений когнитивных функций и деменции.

Когнитивные функции включают 5 основных – гнозис, праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), интеллект, память и речь [1]. **Гнозис** – восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает его. **Память** – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. **Интеллект** – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Необходимо подчеркнуть, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. **Речь** – способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли вербальным способом (словами). **Праксис** – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка («разучился», например, больные разучиваются ходить), несмотря на отсутствие пареза [1].

Согласно классификации академика Н.Н.Яхно (2005 г.) выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства [1]. **Легкие когнитивные расстройства** – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе на наиболее сложные ее формы. **Умеренные когнитивные нарушения** – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [1].

Тяжелые когнитивные расстройства – расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, т.е. вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. К тяжелым когнитивным расстройствам относится деменция, в том числе сосудистая [1].

Когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5–15% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами развивается деменция (для сравнения: в общей популяции вероятность ее развития составляет 1–5%), а через 4 года таких пациентов будет уже 70%, соответственно, через 5 лет деменции бу-

дуг подвержены 100% пациентов с когнитивными нарушениями [2, 3].

Сосудистую деменцию, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривают как осложнение АГ [4]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) – при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес [5]. Принципиальным отличием от легких и умеренных когнитивных расстройств является наличие инвалидизации – невозможность сохранять профессиональную или социальную деятельность, в том числе бытовую, дезадаптация [5]. Особенно высока распространенность деменции в старших возрастных группах. По данным популяционных исследований, частота деменции среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 20% [6].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-я редакция, 2010) сказано, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины артериального давления (АД) с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия (АГТ) может отсрочить ее появление» [4].

Так, в исследовании The Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было выявлено, что наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет [7]. В исследовании Honolulu Asia Aging Study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, была обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств и деменции в более старшем возрасте [8]. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [8]. Еще в одном исследовании, где приняли участие почти 6 тыс. больных АГ, выявлена статистически значимая отрицательная обратная связь между уровнем САД, диастолического АД (ДАД) и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования, наличия сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и статуса курения [9].

Таким образом, наличие взаимосвязи между АГ и деменцией (когнитивными нарушениями) в настоящее время не вызывает сомнений.

АГТ и риск развития деменции

В настоящее время в ряде многоцентровых рандомизированных исследований лишь АГТ доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции, хотя и не во всех подгруппах больных [10–12].

В 2013 г. было опубликован важный метаанализ по влиянию АГТ на риск деменции и когнитивные функции [13]. В данный метаанализ включено 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18 515 больных, средний возраст которых 64 ± 13 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес (медиана – 6 мес). По данным метаанализа, на фоне АГТ отмечено достоверное улучшение когнитивных функций [13]. При этом АГТ обуславливала достоверное по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций: исполнительные функции, оперативную и эпизодическую память, скорость когнитивных процессов, внимание, речь. Представляет интерес тот факт, что взаимосвязи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группой не наблюдалось достоверных различий в снижении как САД ($-20,3 \pm 6,5$ и $-14,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно, $p=0,22$), так и ДАД ($-7,3 \pm 10$ и $-3,2 \pm 11$ мм рт. ст. со-

ответственно, $p=0,52$). Данный факт позволил авторам метаанализа предположить, что у антигипертензивных препаратов существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций [13].

Вторая часть цитируемого метаанализа, включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена сравнению эффекта 5 основных классов антигипертензивных препаратов – АГП (диуретики, β -адреноблокаторы – β -АБ, антагонисты кальция – АК, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа – БРА) на когнитивные функции с плацебо и между собой [13]. Оказалось, что только БРА достоверно улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ($p=0,02$), тогда как у других 4 классов антигипертензивных медикаментов достоверных по сравнению с плацебо эффектов на когнитивные функции не обнаружено [13].

В 2014 г. были опубликованы результаты крайне интересного наблюдения, охватывающего 140 пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,0$ года, 50,5% женщины, АГ диагностирована у 68,6% пациентов), период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [14]. Целью данного исследования было сравнение влияния 5 основных классов АГП на риск развития деменции (длительность приема препаратов составляла не менее 180 дней). Из 140 тыс. пациентов, включенных в анализ, 40,3% получали АК, 31,4% – β -АБ, 24,2% – ИАПФ, 22,9% – БРА, также 22,9% – диуретики. За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т.е. частота развития деменции в целом по группе наблюдения составила 7,9% [77,0 случая на 10 (4) пациенто-лет]. Самая низкая частота деменции выявлена в группе БРА – 5,4 (52,9–57,9) на 10 (4) пациенто-лет. В группе АК она составила 7,5,4 (73,2–77,7), диуретиков – 7,9,6 (76,6–82,7), β -АБ – 7,6,2 (73,8–78,8), а самая высокая частота выявлена в группе ИАПФ – 8,6,8 (83,6–89,8) на 10 (4) пациенто-лет. Достоверное снижение риска деменции отмечено в 3 группах – БРА, АК и диуретиков. Снижение риска деменции на фоне лечения БРА было самым значительным: относительный риск деменции составил 0,59 (95% доверительный интервал – ДИ 0,56–0,62). На фоне терапии АК и диуретиками риск деменции также был достоверно ниже и составлял 0,81 (95% ДИ 0,77–0,84) и 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91) соответственно. В группах β -АБ и ИАПФ достоверного снижения риска деменции не отмечено: 1,00 (95% ДИ 0,95–1,04) и 1,14 (95% ДИ 1,08–1,19) соответственно. Полученные данные приведены с поправкой на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [14].

Таким образом, согласно полученным данным ИАПФ как класс препаратов уступают другим АГП в плане профилактики деменции и когнитивных нарушений. Тем важнее с практической и научной точки зрения имеющиеся данные о том, что ИАПФ периндоприл (Престариум® А) снижает риск деменции и способен улучшать когнитивные функции.

Периндоприл и сохранение когнитивной функции

Главным исследованием, в котором периндоприл (Престариум® А) продемонстрировал свои уникальные свойства по церебропротекции, безусловно, является исследование PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [12]. В исследование PROGRESS были включены более 6 тыс. пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в предшествующие 5 лет [12]. Поскольку наличие АГ не являлось критерием включения, в данном исследовании приняли участие не только больные АГ, но и пациенты с нормальным АД [12].

Во время вводного периода, продолжавшегося 4 нед, все больные получали терапию периндоприлом (Престариум® А) – первые 2 нед в дозе 2 мг, вторые 2 нед в дозе 4 мг [12]. После этого пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа периндоприла (Престариум® А, при необходимости – в комбинации с индапамидом) и группа плацебо. Период наблюдения составил 4 года [12].

Указанные 2 группы не различались по исходным характеристикам больных [12]. В обеих группах средний возраст пациентов составлял 64 года, 70% были мужчины, представителей европеоидной расы – 61%. Подавляющее большинство больных из обеих групп (активного лечения и группы плацебо) в анамнезе имели инсульт (ТИА в анамнезе констатирована лишь в 22% случаев). Наиболее распространенной формой перенесенного мозгового инсульта был инфаркт мозга. На момент включения в исследование средний уровень АД составлял у больных обеих групп 147/86 мм рт. ст. [12, 15].

В исследовании PROGRESS впервые была предпринята попытка оценить влияние АГТ на риск развития постинсультной деменции и состояние когнитивных функций [15].

Постинсультную деменцию принято диагностировать при наличии ее временной связи с клинически явным эпизодом нарушения мозгового кровообращения. Она может проявляться в первые 3 мес после инсульта (ранняя постинсультная деменция) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздняя постинсультная деменция) [3].

Когнитивные нарушения разной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем примерно у 1/2 больных [3]. Распространенность деменции в первые 3–6 мес после инсульта колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 мес – от 8 до 26% [5]. Наиболее высок риск развития деменции в первые 6 мес после инсульта, однако повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется по крайней мере в течение нескольких лет [3, 5]. В популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенесших инсульт, составила 7%, после 3 лет – 10%, после 25 лет – 48%. В клинических исследованиях доля пациентов с деменцией спустя год после инсульта варьирует от 9 до 17%, после 3 лет – от 24 до 28%, спустя 5 лет она составляет 32%. Таким образом, в 5-летней перспективе риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, оказывается примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [3, 5].

Поражение экстра- и интракраниальных сосудов крупного и среднего калибра (церебральная макроангиопатия) считается наиболее частой причиной сосудистого поражения мозга, ведущего к постинсультной деменции. Более распространенной причиной церебральной макроангиопатии является атеросклероз, реже – кардиогенная эмболия, обычно повторная (при мерцательной аритмии, пороках сердца и т.д.) [6].

В основе развития постинсультной деменции могут лежать следующие варианты поражения мозга [16]:

- инфаркт «стратегической зоны» мозга, имеющей наиболее тесное отношение к регуляции психических функций (угловая извилина, таламус, лимбические структуры, лобная доля, базальные ганглии);
- мультиинфарктное состояние;
- внутримозговое кровоизлияние;
- сочетание инфарктов или кровоизлияния с диффузным поражением белого вещества;
- сочетание сосудистого поражения мозга и альцгеймеровских изменений в мозге.

Более корректно постинсультную деменцию следует рассматривать как мультифакторное состояние, в развитии которого важную роль помимо самого инсульта может играть и целый ряд других факторов (прежде всего АГ, а

также пожилой возраст, преморбидные когнитивные нарушения, сахарный диабет, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и т.д.) [16].

В исследовании PROGRESS оценку состояния когнитивных функций пациентов (опросник Mini-Mental State Examination – MMSE) проводили исходно, через 6 мес, через 12 мес, а затем через каждый год с момента рандомизации больных [15]. Всем больным с баллом по шкале MMSE < 25 и/или положительным ответом исследователя (вопрос: «Имеет ли этот больной, на ваш взгляд, деменцию?») проводили дальнейшее дообследование с верификацией деменции в соответствии с критериями Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV) [15]. Если деменция возникла после перенесенного в ходе наблюдения в исследовании PROGRESS инсульта, ее называли «деменция после повторного инсульта», если же деменция возникла у пациента, который в ходе наблюдения в PROGRESS избежал повторного нарушения мозгового кровообращения, – «деменция без повторного инсульта» [15]. Кроме того, отдельно оценено влияние АГ на риск развития ухудшения когнитивных функций. В исследовании PROGRESS это рассчитывали как снижение количества баллов по шкале MMSE на 3 и более по сравнению с исходными данными [15]. Исходно в обеих группах средний балл по шкале MMSE составил 29 (максимальный балл по шкале MMSE – 30), а число больных с количеством баллов по MMSE 25 и менее – по 15% в обеих группах [15].

Всего в группе активного лечения деменция зарегистрирована в 6,4% случаев, в группе плацебо – в 7,1% (16 и 19 случаев на 1 тыс. пациенто-лет соответственно) [15]. В группе активного лечения риск развития деменции был ниже на 12% по сравнению с группой плацебо. При этом АГТ, основанная на периндоприле (Престариум® А), достоверно ($p=0,03$) снижала риск «деменции после повторного инсульта» на 34% [15]. Риск развития ухудшения когнитивных функций на фоне терапии препаратами периндоприл + индапамид по сравнению с плацебо достоверно снизился на 19% ($p=0,01$), а риск развития ухудшения когнитивных функций после перенесенного повторного инсульта – на 45% ($p=0,001$). При этом выявлено несколько большее снижение риска ухудшения когнитивных функций в подгруппе больных АГ (21%) по сравнению с нормотониками (17%) и у пациентов с исходным наличием когнитивных нарушений (27%), чем у больных без исходных когнитивных нарушений (18%). Кроме того, обнаружено, что риск развития деменции достоверно ($p=0,02$) снижался в подгруппе пациентов без исходных когнитивных нарушений на 31%, что отличало их от больных с исходным наличием когнитивных нарушений [15]. Полученные данные подтверждают точку зрения о том, что в предупреждении деменции ключевое значение имеет адекватная коррекция сосудистых факторов риска, прежде всего АГ [16].

Результаты дополнительного анализа в рамках исследования PROGRESS иллюстрируют влияние терапии периндоприлом на развитие изменений (очагов) в белом веществе головного мозга [17]. Всего 192 пациентам (103 – в группе активного лечения препаратами периндоприл + индапамид и 89 – плацебо) была выполнена магнитно-резонансная терапия (МРТ) головного мозга в динамике (исходно и через в среднем 36 мес). Ко времени проведения повторной МРТ в группе активного лечения различия в снижении АД составили 11,2/4,3 мм рт. ст. (для САД и ДАД соответственно) в пользу, естественно, активного лечения (различия между группами достоверны) [17]. Средний общий объем новых очагов в белом веществе головного мозга в группе периндоприла (Престариум® А) был достоверно ($p=0,012$) ниже (0,4 мм³) по сравнению с группой плацебо (2,0 мм³); $p<0,0001$ [17]. Вызывает особый интерес тот факт, что эти различия были особенно выражены у подгруппы больных с наиболее явным поражением белого вещества

головного мозга на момент включения: на фоне лечения периндоприлом у таких пациентов объем поражения белого вещества не изменился, а в группе плацебо общий объем новых очагов составил 7,6 мм³ [17]. В целом терапия, основанная на периндоприле (Престариум® А), снижает риск развития новых очагов поражения белого вещества головного мозга на 43% [17].

Таким образом, периндоприл (Престариум® А) является единственным ИАПФ с доказанной эффективностью в профилактике постинсультной деменции и прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений.

Периндоприл также улучшает когнитивные функции у пациентов с АГ на более ранних стадиях – до развития инсульта [18, 19]. Целью российского многоцентрового открытого проспективного исследования **ДОМИНАНТА** (ранДоминированная мноГоцентричная проГрамма оценки эффективности периндоприла у больных с артериальной гипертензией) было изучение эффективности и переносимости применения периндоприла (Престариум® А) у больных, находящихся на стационарном лечении по поводу АГ 2–3-й степени [18]. Исследование влияния периндоприла на когнитивные функции проводилось в рамках оценки безопасности, поскольку первоначальная гипотеза была о том, что периндоприл в дозе 8 мг не ухудшит когнитивные функции у данных пациентов. После скринингового исследования в день поступления (визит 1) пациенту назначали периндоприл (Престариум® А) в дозе 8 мг однократно. При недостижении критериев эффективности на визите 5 добавляли индапамид ретард (Арифон ретард) в дозе 1,5 мг утром. При недостижении критериев эффективности на визите 9 добавляли либо препарат центрального действия, либо АК (на усмотрение врача). Использование других АГП не допускалось. Исключением являются больные, уже получающие на момент включения в исследование β-АБ по другим, отличным от АГ показаниям (перенесенный инфаркт миокарда, нарушения ритма и т.д.). В этом случае доза используемого β-АБ должна быть неизменной не менее 4 нед до включения и на протяжении всего исследования [18]. Всего в исследование были включены 126 больных, из них 62 мужчины и 64 женщины: 87 человек моложе 60 лет и 39 – 60 лет и старше.

В результате исследования ДОМИНАНТА было выявлено, что периндоприл (Престариум® А) улучшает когнитивные функции у обследованных пациентов. Так, на завершающем визите не только не отмечено увеличения числа больных со сниженным объемом слухоречевой памяти, но, напротив, в группе лиц 60 лет и старше выявлено достоверное их уменьшение – до 20,5% (исходно – 33%). В группе более молодых пациентов обнаружена сходная тенденция. Точность запоминания (отсутствие замен слов – тест «2 группы по 3 слова») также достоверно возросла в обеих возрастных группах. Так, исходно замены слов отмечены у 82,8% больных моложе 60 лет и у 71,8% лиц старшей возрастной группы, а после лечения – в 10,3 и 20,5% случаев соответственно. Нарушение точности запоминания (наличие замен слов) свидетельствует о нарушении функционирования лобных долей головного мозга, поэтому выявленное улучшение по данному показателю имеет важнейшее клиническое и социальное значение, ведь адекватное функционирование лобных долей – это контроль и регуляция деятельности человека, а значит, его адаптация в обществе [1, 18].

Высокие цифры АД практически всегда сопровождаются нарушением концентрации внимания [1]. Неслучайно поэтому с заданием на внимание не справились в день поступления 72,9% больных моложе 60 лет и более 1/2 – 60 лет и старше. На заключительном визите зафиксировано достоверное уменьшение числа пациентов, не уложившихся во временной норматив, в обеих возрастных группах – до 56,4 и 37,5% соответственно [18].

Задание на изучение внимания включает в себя четыре очень похожие части (таблицы Шульте), и разброс во времени выполнения этих частей может свидетельствовать о более длительно существующем поражении сосудов головного мозга. Поэтому наличие разброса во времени исходно в 2 раза чаще выявлялось у лиц старшей возрастной группы. В дальнейшем зафиксировано достоверное улучшение данного показателя в обеих возрастных группах [18].

Представляет интерес работа Т.Е.Морозовой и соавт. [19], поскольку в ней сравнивали влияние двух ИАПФ – периндоприла и эналаприла на состояние когнитивных функций больных АГ. В проспективное исследование по оценке влияния АГП на состояние когнитивных функций были включены 82 больных АГ 1–3-й степени (50 женщин и 32 мужчины) в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $58,04 \pm 8,59$ года) без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, имеющих нарушения когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования. Длительность наблюдения составила 12 нед. Все пациенты перед началом лечения либо вообще не принимали АГТ, либо не получали ее регулярно. Больные методом конвертов были рандомизированы в 2 группы – периндоприла ($n=41$) и эналаприла ($n=41$). Начальная суточная доза периндоприла составила 5 мг, эналаприла – 10 мг, в дальнейшем при недостаточном антигипертензивном эффекте доза увеличивалась соответственно до 10 и 20 мг. В результате было обнаружено, что два ИАПФ по-разному влияют на когнитивные функции: периндоприл улучшает, а эналаприл не влияет. Так, на фоне терапии периндоприлом отмечено уменьшение количества жалоб на ухудшение памяти и внимания с $2,27 \pm 0,90$ до $1,46 \pm 0,64$ ($p < 0,05$), достоверное увеличение показателя MMSE – с $28,56$ до $29,45$ балла, $\Delta\% = 4,04$ ($p < 0,05$), субтеста Векслера 5 с $9,48 \pm 1,9$ до $11,19 \pm 2,02$, $\Delta\% = 24,86$ и субтеста Векслера 7 – с $36,9 \pm 13,12$ до $48,31 \pm 10,41$, $\Delta\% = 44,11$ ($p < 0,05$ во всех случаях). В то же время на фоне приема эналаприла количество жалоб на ухудшение памяти и внимания и показатель MMSE практически не изменились и отмечена некоторая тенденция к увеличению баллов по субтестам Векслера 5 и 7 (на $3,45$ и $25,26\%$ соответственно, $p > 0,05$). Отсутствие влияния 16-недельной терапии эналаприлом на память (тест запоминания слов и тест вспоминания слов) пожилых больных АГ зафиксировано также в исследовании R.Fogari и соавт. [20].

Таким образом, у ИАПФ отсутствует класс-эффект по влиянию на когнитивные функции и риск развития деменции. Какое же объяснение этому факту существует на сегодняшний день?

По одной из гипотез, улучшать когнитивные функции и снижать риск деменции способны только ИАПФ, проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [21, 22]. Представляют особый интерес результаты Cardiovascular Health Study Cognition substudy [21], в котором в среднем около 6 лет наблюдали больных АГ без хронической сердечной недостаточности ($n=1054$; средний возраст 75 лет). Целью данного исследования было сравнение влияния ИАПФ как класса целиком и отдельно ИАПФ, проникающих через ГЭБ, с другими АГП, по влиянию на риск развития деменции и когнитивного снижения (Modified Mini-Mental State Examination – 3MSE). Через ГЭБ проникает, в частности, периндоприл (Престариум® А). ИАПФ получали 414 больных, 640 пациентов принимали другие АГП, за период наблюдения зафиксировано 158 случаев деменции. ИАПФ по сравнению с другими АГП не снижали риск деменции. Однако ИАПФ, проникающие через ГЭБ, достоверно замедляли темпы ухудшения когнитивных функций – на 65% (3MSE scores) в год ($p=0,01$) [21]. В другом рандомизированном исследовании [22] были получены данные, что у пациентов с болезнью Альцгеймера ИАПФ, проникающие через ГЭБ (периндоприл, каптоприл), замедляли темпы прогрессирования когнитивных

нарушений в большей степени по сравнению с АК и ИАПФ, не проникающими через ГЭБ [22].

Согласно другой гипотезе, церебропротективными свойствами могут обладать ИАПФ, которые имеют высокое сродство именно к тканевому АПФ. АПФ был обнаружен и в головном мозге – мозговой паренхиме и церебральной сосудистой сети [23]. Ингибирование АПФ уменьшает отложение β -амилоида через субстанцию Р, активатора нейтральной эндопептидазы (неприлизин) [24, 25]. Кроме того, ингибирование активности АПФ в головном мозге также усиливает высвобождение ацетилхолина из нейронов. ИАПФ могут снизить повреждение нейронов благодаря антиоксидантным свойствам [26]. У пациентов с болезнью Альцгеймера повышена экспрессия АПФ в гиппокампе, лобной коре и хвостом ядра [27], что может объяснить благоприятное влияние ИАПФ в данной популяции пациентов. Хорошо известно, что периндоприл обладает максимальной аффинностью к тканевому АПФ [28].

Вполне вероятно, что уникальные свойства периндоприла (Престариум® А) в отношении церебропротекции объясняются одновременным наличием у него и высокой аффинности к тканевому АПФ и способности проникать через ГЭБ.

Заключение

ИАПФ как класс антигипертензивных препаратов в настоящее время не доказали свою способность снижать риск деменции. Периндоприл (Престариум® А) является уникальным ИАПФ с доказанными церебропротективными свойствами и единственным – с доказанной эффективностью в профилактике повторного инсульта, постинсультной деменции и когнитивного снижения. Его широкое использование позволит улучшить качество жизни больных АГ, в том числе с наличием цереброваскулярной патологии.

Литература/References

- Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009. / Zakharov V.V., Lokshina A.B. Kognitivnye narusheniia v obshcheklinicheskoi praktike. M., 2009. [in Russian]
- Lauret S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594–9.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 6 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Systemic Hypertension. 2010; 6 (3): 5–26. [in Russian]
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994.
- Amaducci L, Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A.Culebras, J.Matias Cuiu, G.Roman (eds): New concepts in vascular dementia. Barcelona: Prous Science Publishers, 1993; p. 1927.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–5.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846–51.
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J. Clin Epidemiol* 2005; 58: 1308–15.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al; SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
- PROGRESS collaborative study group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1073–82.

14. Chiu W-C, Ho W-C, Lin M-H et al. Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32: 938–47.
15. The Progress Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Int Med* 2003; 163: 1069–75.
16. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн.: Достижения в нейрогерииатрии. Под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина. Ч. 2. М., 1995; с. 189–231. / Levin O.S., Damulin I.V. Diffuznye izmeneniia belogo veshchestva (leukoareoz) i problema sosudistoi dementsii. V kn.: Dostizheniia v neurogeriiatrii. Pod red. N.N.Iakhno, I.V.Damulina. Ch. 2. M., 1995; s. 189–231. [in Russian]
17. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112 (11): 1644–50.
18. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Подходы к лечению артериальной гипертонии в условиях стационара: коррекция артериального давления и состояние когнитивных функций. Системные гипертензии. 2005; 1 (2): 14–7. / Ostroumova O.D., Desnitskaia I.V. Podkhody k lecheniiu arterial'noi gipertonii v usloviakh stacionara: korrektsiia arterial'nogo davleniia i sostoianie kognitivnykh funktsii. Systemic Hypertension. 2005; 1 (2): 14–7. [in Russian]
19. Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В. Влияние антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций у больных артериальной гипертензией I–II степени. Лечащий врач. 2014; 7: 15–9. / Morozova T.E., Gontarenko S.V. Vlianie antigipertenzivnykh preparatov na sostoianie kognitivnykh funktsii u bol'nykh arterial'noi gipertenziei I–II stepeni. Lechashchii vrach. 2014; 7: 15–9. [in Russian]
20. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur. J Clin Pharmacol* 2004; 59: 863–8.
21. Sink KM, Leng X, Williamson J et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Cognitive Decline in Older Adults with Hypertension: Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169 (13): 1195–202.
22. Ohnishi T, Tomita N, Sato-Nakagawa T et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 63: 1324–5.
23. Pihlaja R, Kauppinen R, Koistinaho J, Koistinaho M. Multiple cellular and molecular mechanisms are involved in human Ab clearance by transplanted adult astrocytes. *Glia* 2011; 59 (11): 1643–57.
24. Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2007; 6 (4): 373–8.
25. Phillips MI, de Oliveira EM. Brain renin angiotensin in disease. *J Mol Med* 2008; 86 (6): 715–22.
26. Ciobica A, Bild W, Hritcu L, Haulica I. Brain renin-angiotensin system in cognitive function: pre-clinical findings and implications for prevention and treatment of dementia. *Acta Neurol Belg* 2009; 109 (3): 171–80.
27. Savaskan E, Hock C, Olivieri G et al. Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging* 2001; 22 (4): 541–6.
28. Ferrari R, Pisanis G, Notarstefano P et al. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2005; 18: 142–54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и профболезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Галеева Нина Юрьевна – соискатель каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Копченев Иван Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Возможность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (фозиноприла) у пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией

Н.А.Кароли, А.П.Ребров✉

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

В настоящем обзоре освещаются вопросы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) как потенциальной терапевтической стратегии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и, в частности, роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в лечении коморбидной сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ.

Существуют данные о том, что повышение активности РААС может вносить вклад в патогенез и прогрессирование ХОБЛ. Имеются данные, что прием ИАПФ ассоциируется со снижением смертности пожилых пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения. Также являются доказательства того, что ИАПФ могут оказывать благоприятное воздействие на функцию скелетных мышц и сердечно-сосудистую заболеваемость у больных ХОБЛ.

В обзоре показано, что ИАПФ, в частности фозиноприл, сохраняют свою значимость при лечении пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией. Действие фозиноприла многогранно и определяется не только влиянием на артериальное давление, симптомы систолической и диастолической дисфункции левого желудочка как причины хронической сердечной недостаточности, но и нормализацией функционирования РААС, органопротективным эффектом. Фозиноприл имеет благоприятный метаболический профиль и низкую частоту побочных эффектов.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, хроническая обструктивная болезнь легких, фозиноприл.

✉ andreyrebrov@yandex.ru

Для цитирования: Кароли Н.А., Ребров А.П. Возможность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (фозиноприла) у пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 73–78.

The possibility of the angiotensin-converting enzyme (fosinopril) application in patients with comorbid cardiorespiratory diseases

N.A.Karoli, A.P.Rebrov✉

V.I.Razumovskii Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

This review notes the possibility of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blocking as a special therapeutic strategy in case of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and, in particular, the role of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in the treatment of comorbid cardiovascular pathology associated with COPD. We know that the increased renin-angiotensin system activity can contribute to the pathogenesis and progression of COPD. The data show that ACE inhibitors application is associated with the reduction in mortality in elderly patients with COPD, hospitalized due to worsening. We have results showing beneficial skeletal muscles and cardiovascular morbidity effects of ACE inhibitors in patients with COPD.

The review shows that ACE inhibitors, particularly fosinopril, remain their clinical relevance in treating patients with cardiorespiratory pathology. Fosinopril action is multiplex and is determined not only by the effect on blood pressure, left ventricular systolic and diastolic dysfunction (the cause of chronic heart failure), but also by the normalization of the RAAS functioning and organoprotective effect. Fosinopril is a drug with favorable metabolic profile and low incidence of adverse events.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, renin-angiotensin-aldosterone system, chronic obstructive pulmonary disease, fosinopril.

✉ andreyrebrov@yandex.ru

For citation: Karoli N.A., Rebrov A.P. The possibility of the angiotensin-converting enzyme (fosinopril) application in patients with comorbid cardiorespiratory diseases. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 73–78.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания

Полиморбидность является одной из особенностей современной клинической картины внутренних болезней, а ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остаются наиболее распространенными заболеваниями взрослого населения развитых стран. За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ в большинстве стран мира. Если в 1990 г. ХОБЛ занимала 6-е место среди причин смерти, в 2000 г. – 4-е место, то к 2020 г. ожидается, что ХОБЛ будет находиться на 3-м месте среди основных причин смерти [1, 2].

Ряд исследователей указывают на доминирующую при хронических обструктивных заболеваниях легких тенденцию к системной артериальной гипертензии (АГ). Данные исследования показывают, что распространенность ХОБЛ у взрослых амбулаторных пациентов с системной гипертензией сопоставима с общей популяцией [3]. В то же время имеются работы, в которых продемонстрировано увеличение частоты АГ у пациентов с ХОБЛ [4, 5]. По данным литературы, от 6,8 до 76,3% пациентов с ХОБЛ имеют АГ.

Таким образом, коррекция артериального давления (АД) у пациентов с ХОБЛ является актуальной проблемой, с которой сталкиваются врачи разных специальностей.

Повышение системного АД при хронических обструктивных заболеваниях легких носит вначале лабильный характер и возникает чаще в момент бронхоспазма, однако со временем гипертензия приобретает стабильный характер и колебания АД уже в меньшей степени зависят от течения легочного процесса. По данным суточного мониторинга АД у больных ХОБЛ отмечается нарушение суточного профиля АД. Рядом авторов установлено, что тип «dipper» сохранен лишь у 1/3 больных ХОБЛ, а преобладающим становится тип «non-dipper» [6]. Число пациентов, имеющих тип суточного профиля «over dippers», увеличивается среди больных с хроническим легочным сердцем, особенно при его декомпенсации. Наличие АГ приводит к более раннему развитию изменений правого и левого желудочков, утяжеляя течение и прогноз, приводя со временем к развитию сердечной недостаточности и ее более тяжелому течению.

К сложным механизмам развития взаимной отягощенности при ХОБЛ и АГ относят в первую очередь формиро-

вание нарушений функции эндотелия в сосудах большого и малого круга кровообращения, непосредственное и опосредованное через симпатoadреналовую систему повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). На фоне нарушения бронхиальной проходимости и возникающих гипоксии, гиперкапнии, респираторного ацидоза, изменений легочного газообмена, вазоконстрикции сосудов малого круга кровообращения существенные изменения претерпевает вклад легких в выработку биологически активных веществ, способствующих возникновению АГ. К причинам повышения АД относят также резкие колебания интраоракального давления, влияющие на синтез гормонов (простагландинов, предсердного натрийуретического пептида), регулирующих объем циркулирующей крови, и длительное применение лекарственных препаратов (β_2 -агонистов, глюкокортикоидов).

Наблюдения последних лет свидетельствуют об актуальности сочетания обструктивных заболеваний легких и ИБС. Установлено, что ИБС является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, сопутствующих ХОБЛ, наряду с АГ и диабетом [7]. Заметно увеличивается число больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС в старших возрастных группах. По данным некоторых авторов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе ИБС, являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций, а также смерти больных ХОБЛ [8–13]. В ряде работ установлено, что наличие хронического обструктивного бронхита/ХОБЛ является независимым фактором риска ИБС наряду с возрастом, курением, уровнем холестерина, систолическим АД. Даже небольшое снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличивает риск ИБС, инсульта, внезапной смерти в 2–3 раза независимо от наличия других факторов риска. Результаты нескольких проспективных исследований (Honolulu Heart Program, CARDIA, Whitehall Study, Cardiovascular Health Study, Buffalo Health Study, Busselton Health Study и др.) свидетельствуют, что ОФВ₁ является независимым предиктором заболеваемости и смертности от коронарных заболеваний, в том числе независимо от наличия симптомов ХОБЛ. В работе D.Sin и соавт. (2005 г.) показано, что в сравнении с ОФВ₁ верхнего квартиля у здоровых лиц с ОФВ₁ нижнего квартиля риск сердечно-сосудистой смертности выше на 75% у мужчин и женщин. Наличие симптомов хронического бронхита увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 50%. Снижение ОФВ₁ на каждые 10% повышает общую смертность на 14%, а смертность от ССЗ – на 28%, риск нефатальных коронарных событий – на 20%.

ХОБЛ и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются двумя часто встречающимися в клинической практике заболеваниями: 14 млн американцев страдают ХОБЛ и 5 млн – ХСН [14, 15]. ХОБЛ – болезнь второй половины жизни, развивается в большинстве случаев после 40 лет, и, как правило, к этому времени появляется сопутствующая патология. По данным разных авторов, в 62% наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлена ХСН. Распространенность ХСН в популяции составляет не менее 1,8–2%, а среди лиц старше 65 лет частота встречаемости возрастает до 6–10%, при этом декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации больных пожилого возраста. В России ХОБЛ является одной из важных, после АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев), причин развития ХСН (13% случаев) [16]. Таким образом, ХОБЛ в сочетании с ХСН составляют опасный дуэт, требующий особого внимания.

Итак, в настоящее время мы можем говорить об актуальности проблемы сочетания респираторной патологии (в частности, ХОБЛ) и ССЗ. Проблему взаимосвязи ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии можно обсуждать как с позиции простого сочетания разных нозологических форм,

так и с точки зрения создания при ХОБЛ условий, способствующих формированию кардиальной патологии (АГ, атеросклероз и ИБС, ХСН) [17]. Развитие при ХОБЛ условий для формирования кардиоваскулярной патологии свидетельствует не просто о сочетании разных форм патологии, а о существовании сердечно-респираторного континуума, в котором ХОБЛ является не просто свидетелем, а непосредственным участником формирования АГ, ИБС, ХСН. В основе их развития лежит комплекс патогенетических механизмов, которые действуют непосредственно на органы-мишени или опосредованно через развитие повреждения сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, повышение артериальной ригидности. К таким факторам относят гипоксемию в покое или при физической нагрузке, курение, оксидативный стресс, системное воспаление низкой градации. При ХОБЛ также отмечается гиперактивация РААС, симпатoadреналовой и парасимпатической системы, играющих значимую роль в патогенезе ХОБЛ.

Трудности медикаментозной терапии заключаются во взаимоисключающих подходах к лечению ХОБЛ с сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Целью лечения являются контроль над течением, профилактика прогрессирования заболевания, снижение смертности, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни. Специалисты, как правило, уделяют внимание одной патологии при игнорировании сопутствующей, что отражается на самочувствии больного, клиническом исходе и прогнозе заболевания. Современные международные многоцентровые исследования по изучению эффективности отдельных классов кардиальных препаратов и их комбинаций проводятся преимущественно у пациентов без сопутствующих заболеваний (в том числе ХОБЛ). Поэтому при рассмотрении вопроса об особенностях терапии ССЗ у больных ХОБЛ необходимо отметить недостаток, а порой и отсутствие данных рандомизированных клинических исследований по применению отдельных препаратов и их комбинаций в лечении этой категории пациентов.

Если обратиться к существующим рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ХОБЛ, то в них сказано, что «лечение ИБС, АГ, сердечной недостаточности у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что их следует лечить иначе при наличии ХОБЛ» [18]. Таким образом, обсуждая подходы к лечению ССЗ у больных ХОБЛ, необходимо ориентироваться на национальные и международные рекомендации.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении ССЗ

Современную кардиологическую практику трудно представить без ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Этот класс препаратов продемонстрировал свою эффективность на всех этапах развития ССЗ – от АГ до ХСН. И это вполне естественно, поскольку РААС играет важную роль в развитии ССЗ. На протяжении последних 10 лет проведены многочисленные исследования, в которых изучалась клиническая эффективность ИАПФ при разных ССЗ. Результаты этих исследований нашли отражение в современных рекомендациях, согласно которым ИАПФ рекомендовано применять в лечении пациентов с АГ, диабетической нефропатией, стабильно текущей ИБС, острым и перенесенным инфарктом миокарда, ХСН.

По данным проведенных рандомизированных клинических исследований, ИАПФ обладают важными положительными эффектами, к которым относятся эффективное снижение АД, уменьшение гипертрофии миокарда, нефропротективное действие, улучшение диастолической функции миокарда, переносимости физических нагрузок, положи-

тельное влияние на функцию эндотелия, уменьшение оксидативного стресса и др. Применение ИАПФ достоверно снижает риск развития повторного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения.

Указанные эффекты позволяют использовать ИАПФ при систолической дисфункции левого желудочка, АГ, остром инфаркте миокарда для гемодинамической разгрузки, вторичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф. У больных ХОБЛ с легочной гипертензией применение ИАПФ приводит к уменьшению гипертрофии миокарда обоих желудочков, но давление в малом круге кровообращения снижается незначительно [19].

В зависимости от фармакокинетических особенностей и активности ИАПФ можно классифицировать на следующие классы:

- липофильные ИАПФ, обладающие фармакологической активностью и метаболизирующиеся в печени (каптоприл);
- липофильные пролекарства, приобретающие активность после биотрансформации (гидролиза) в печени и других органах (эналаприл, мозексиприл, трандолаприл, фозиноприл);
- гидрофильные препараты, обладающие фармакологической активностью, не метаболизирующиеся в организме и выводящиеся почками в неизмененном виде (лизиноприл).

Пролекарства, в частности фозиноприл, действие которого проявляется после биотрансформации в печени с образованием активного метаболита – фозиноприлата, циркулируют в связанном с белками плазмы крови (на 95–98%) состоянии с периодом полувыведения около 12 ч. Фозиноприл трансформируется в активный метаболит не только в печени, но и в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Благодаря значительному участию внепеченочных путей в метаболической трансформации фармакокинетика фозиноприла в меньшей степени зависит от состояния печени, что проявляется в клинической картине стабильностью эффектов уже при приеме первой дозы препарата вне зависимости от возраста больного и сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Липофильности или гидрофильности лекарственных средств также придается большое значение, так как системная биодоступность липофильных ИАПФ, как правило, выше, чем гидрофильных, и степень липофильности препарата прямо коррелирует с силой ингибирования тканевой РААС, что должно обеспечивать преимущества в длительном контроле АД и защите органов-мишеней. Высокой степенью липофильности обладают фозиноприл, зофеноприл и квинаприл, меньшей – рамиприл и некоторые другие ИАПФ. Липофильность препарата облегчает проникновение его через клеточные мембраны во многие органы (сердце, почки, сосуды, легкие, надпочечники) и позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС. Активация РААС системного кровотока приводит к краткосрочным эффектам, в то время как локальные (тканевые) РААС в разных органах и тканях (сердце, почки, мозг, кровеносные сосуды) обуславливают долговременные эффекты ангиотензина II, которые проявляются структурно-функциональными изменениями в органах-мишенях и приводят к развитию таких патологических процессов, как гипертрофия миокарда, миофиброз, атеросклеротическое поражение сосудов мозга, поражение почек и др. [20].

Большая часть описанных фармакокинетических свойств ИАПФ оказывает непосредственное влияние на их фармакодинамику и особенности клинического применения. Одни и те же характеристики препаратов могут играть как положительную, так и отрицательную роль. Таким образом, для достижения наилучшего эффекта при подборе схемы фармакотерапии необходимо сопоставлять преиму-

щества и недостатки не группы ИАПФ в целом, а отдельно взятого их представителя в конкретной клинической ситуации, приводя к оптимуму показатель «польза/риск».

Важным показателем клинической эффективности и безопасности препаратов является путь элиминации, которым для всех известных активных ИАПФ и активных метаболитов большинства неактивных препаратов служит почечная экскреция. Выведение лекарственных препаратов почками из организма зависит от интенсивности процессов гломерулярной фильтрации, которые оценивают по величине клиренса креатинина. Почечный кровоток под влиянием ИАПФ либо не изменяется, либо слегка усиливается, в то время как величина клубочковой фильтрации может снижаться, что имеет важное клиническое значение у пациентов с почечной недостаточностью. Фозиноприл имеет два пути элиминации – почки и печень, при этом участие обоих путей приблизительно одинаково, и они взаимокompенсируют друг друга. Эти свойства фозиноприла с успехом используют при лечении пациентов пожилого возраста, у которых возможно снижение функционального состояния почек и печени [20]. В работе Е.В.Болотовой и соавт. (2015 г.) показано, что при ХОБЛ начальная степень снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF) СКД-EPI 89–60 мл/мин/1,73 м² выявляется у 37,3% больных, умеренное снижение pCKF СКД-EPI 59–45 мл/мин/1,73 м² – 26,7%, существенное снижение pCKF СКД-EPI 44–30 мл/мин/1,73 м² – 3,3%. Обнаружена прямая корреляция средней силы между распространенностью факторов риска хронической болезни почек и тяжестью ХОБЛ. В настоящее время показано, что негативное влияние ХОБЛ на почки реализуется через системные воспалительные реакции, прогрессирующие газозовые расстройства, тканевую гипоксию, изменения гемодинамики, активацию РААС, расстройства водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния, а также инфекционно-токсический компонент и длительную эндогенную интоксикацию, присущие патологии легких [21, 22]. Сопутствующая ХОБЛ и нарушенная функция почек являются клиническими проблемами, свидетельствующими о неблагоприятном прогнозе у больных ХСН. Все это делает актуальным использование фозиноприла у пациентов с ХОБЛ.

РААС и ИАПФ у больных ХОБЛ

Результаты последних исследований указывают на роль РААС в патогенезе легочных и внелегочных проявлений ХОБЛ [23]. Хроническое воспаление центральных и периферических дыхательных путей является основным проявлением ХОБЛ, ассоциированным с ремоделированием легких, деструкцией паренхимы, развитием эмфиземы [24]. РААС потенциально вовлечена в патогенез ХОБЛ через свое участие в индукции воспалительных медиаторов в легких [25]. Ангиотензин II стимулирует высвобождение цитокинов, включая интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α и MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок-1) [26]. Ангиотензин II также оказывает иммуномодулирующее действие на Т-клеточные реакции, которые опосредуют повреждение легочной ткани, связанное с развитием ХОБЛ [27].

В исследовании M.Wong и соавт. [28] показано, что ангиотензин II является медиатором продукции провоспалительных цитокинов альвеолярными клетками типа I. Лозартан (антагонист рецепторов ангиотензина 1-го типа – AT₁-рецепторов) ингибирует это высвобождение. У больных ХОБЛ G.Bullock и соавт. [23] нашли 5–6-кратное увеличение соотношения AT₁/AT₂-рецепторов в участках выраженного фиброза, окружающей бронхиолы, что коррелировало со снижением ОФВ₁. Это также подтверждает роль ангиотензина II в стимулировании бронхиальной констрикции через AT₁-рецепторы [23].

РААС может также генерировать активные формы кислорода через AT_1 -рецепторы, способствуя митохондриальной дисфункции, что усугубляет оксидативный стресс и нарушения редокс-сигналикации, наблюдаемые при ХОБЛ [23].

Развитие фиброза является неотъемлемой частью формирования ХОБЛ. Доказательством причастности легочной РААС к формированию фиброза легких служит повышение уровня АПФ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких [23]. В легочных биоптатах больных идиопатическим легочным фиброзом Х.Ли и соавт. (2006 г.) обнаружили повышенный уровень ангиотензиногена и матричной РНК.

Разрушение легочного сосудистого русла с последующими вентиляционно-перфузионными нарушениями является особенностью ХОБЛ. Легочная гипертензия, ассоциированная с ХОБЛ, является следствием ремоделирования легочных сосудов и формирования эндотелиальной дисфункции, тесно связанных с РААС [29]. Распространенность легочной гипертензии остается сложной для количественной оценки у пациентов с ХОБЛ из-за отсутствия систематических скрининговых исследований. В исследовании 4930 больных ХОБЛ – кандидатов для трансплантации легких при катетеризации правых отделов сердца легочная гипертензия выявлена у 30,4% [30]. Доказательством роли РААС является изучение монокроталинидуцированной модели легочной гипертензии у животных, при которой выявляется ассоциация между повышением давления в правых отделах сердца, развитием гипертрофии правого желудочка, сосудистым ремоделированием и повышением уровней ренина, АПФ, ангиотензиногена, AT_1 -рецепторов и провоспалительных цитокинов [31]. В работе А.А.Некрасова и соавт. (2014 г.) показано, что активация компонентов РААС, прежде всего высокая активность ренина, относится к числу важных патогенетических механизмов ремоделирования сердца при ХОБЛ [32].

Ряд клинических исследований посвящен изучению роли экспрессии АПФ при ХОБЛ путем стратификации пациентов по полиморфизму АПФ. Х. Busquets и соавт. [33] изучали распределение полиморфизма АПФ у 151 курящего мужчины. Они обнаружили, что генотип DD был более распространен у курильщиков с установленным ХОБЛ и связан с 2-кратным увеличением риска развития ХОБЛ. Эти результаты, указывающие на генетическую связь, поддерживают существующие доказательства того, что активность АПФ повышена при ХОБЛ и связана с нарушением легочных функций [34, 35]. Н. Kanazawa и соавт. [36] обнаружили, что у больных ХОБЛ генотип DD связан с повышением давления в легочной артерии и повышением легочного сосудистого сопротивления. АПФ-полиморфизм также может быть связан с системным воспалением низкой градации, развивающимся при ХОБЛ: при обследовании 72 больных ХОБЛ вне обострения отмечалось стабильное повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка при генотипе DD (генотипы DD>ID>II) [37].

Опубликованы результаты ряда клинических исследований, в которых изучались эффекты ингибирования РААС у пациентов с ХОБЛ. Имеются данные, что прием ИАПФ ассоциируется со снижением смертности пожилых пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения [38, 39]. Также появляются доказательства того, что ИАПФ могут оказывать благоприятное воздействие на функцию скелетных мышц и сердечно-сосудистую заболеваемость у больных ХОБЛ [23].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании были изучены эффекты каптоприла у 36 больных ХОБЛ [40]. Это исследование показало, что в группе каптоприла у больных с генотипом ID и II отмечалось

улучшение в показателях давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления на фоне циклических физических упражнений. Это подтверждает, что эффект терапии ИАПФ может зависеть от АПФ-генотипа. В то же время в ряде других исследований не было отмечено влияния каптоприла на легочную гемодинамику [23]. Полученные противоположенные результаты могут быть связаны с небольшим числом включенных в них пациентов, а также подтверждать известную гетерогенность популяции больных ХОБЛ.

Учитывая важное значение кардиальной патологии в течении ХОБЛ, роль ИАПФ была оценена в большом ретроспективном исследовании у пожилых пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ [41]. В данной работе было установлено, что использование ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II ассоциируется со снижением 90-дневной смертности после выписки из стационара (отношение шансов 0,55, 95% доверительный интервал 0,45–0,66). Эти результаты подтверждают данные G. Mancini и соавт. [39], которые провели исследование «случай–контроль», включающее в себя 946 больных ХОБЛ. Пациенты были разделены на две когорты в зависимости от профиля риска ССЗ. Было показано, что получение пациентами комбинации статинов с ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II ассоциируется со снижением числа госпитализаций по поводу ХОБЛ и смертности пациентов как с низким, так и высоким риском ССЗ.

Опыт применения фозиноприла

Высокая эффективность фозиноприла при АГ подтверждена в международных (Fosinopril in Old Patients Study – FOPS, Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial – PREVEND IT, Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study – PHYLLIS) и российских исследованиях (Фозиноприл при Лечении Артериальной Гипертонии – ФЛАГ, Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ фозиноприла в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения – ФАГОТ, Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в Амбулаторном лечении больных с Сердечной Недостаточностью – ФАСОН). По данным исследования FOPS, он эффективно снижает АД у 80% больных. Проведенный метаанализ показал, что антигипертензивная активность фозиноприла прогрессивно увеличивается на протяжении первых нескольких недель лечения вплоть до достижения целевых уровней АД без проявления элементов компенсаторных нарушений сердечного ритма, а отмена препарата не вызывает быстрого подъема АД [20].

В исследовании PREVEND IT было доказано, что благодаря нефропротективным свойствам фозиноприл может использоваться в качестве средства первичной профилактики у больных АГ с микроальбуминурией. Он предотвращал риск сердечно-сосудистых осложнений, и его применение в течение 4 лет у пациентов с микроальбуминурией более 50 мг/сут приводило к достоверному снижению риска мозгового инсульта и комбинированной точки, включавшей сумму смертей и госпитализаций в связи с ухудшением состояния [20].

Фозиноприл оказывает положительное действие на ремоделирование сердца, почечную гемодинамику и дисфункцию эндотелия. В исследовании PHYLLIS был продемонстрирован антиатеросклеротический эффект фозиноприла, который не был связан с его антигипертензивным эффектом у 508 пациентов с АГ и бессимптомным атеросклеротическим поражением сонной артерии и ее ветвей. По завершении исследования отмечено, что толщина комплекса интима–медиа (преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии) статистически значимо увеличивалась у пациентов, получавших монотерапию

гидрохлоротиазидом. В группах, где пациенты принимали либо фозиноприл, либо правастатин или оба препарата, отмечалось достоверное уменьшение толщины зоны атеросклеротического поражения.

Результаты метаанализа двух российских исследований ФЛАГ и ФАГОТ показали хорошую не только клиническую, но и фармакоэкономическую эффективность фозиноприла. В эти исследования были включены более 5 тыс. пациентов с АГ, в том числе осложненного течения (ФАСОН). Оценивалась эффективность монотерапии фозиноприлом или его сочетания с гидрохлоротиазидом. Целевое снижение АД (менее 140/90 мм рт. ст.) было достигнуто у 62,1% и 67,8% пациентов соответственно. При этом фозиноприл характеризовался хорошей переносимостью. Скорость достижения гипотензивного эффекта и его выраженность при применении фозиноприла не различались у пациентов пожилого и молодого возраста, но были выше по сравнению с пациентами, применявшими традиционную схему лечения. При этом фозиноприл по сравнению с другими препаратами выгодно отличался простотой приема и меньшими затратами на лечение.

В исследование ФАСОН были включены около 2 тыс. пациентов со II–III функциональным классом ХСН. Отмечалась положительная динамика клинического состояния больных по шкале оценки клинического состояния при ХСН ($p < 0,001$); увеличился результат 6-минутного теста ходьбы в виде прироста дистанции на 80,2 м; фракция выброса левого желудочка возросла на 4,9%. Общие затраты на терапию лиц с ХСН фозиноприлом уменьшились на 54% за счет снижения частоты декомпенсации и госпитализаций.

В работе М.А.Поповой и соавт. (2006 г.) показано, что у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ фозиноприл обладает преимуществами по сравнению с эналаприлом в отношении влияния на систолическое и диастолическое АД. Отмечено снижение систолического АД через 3 мес применения фозиноприла на $20,3 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$), диастолического – на $17,4 \pm 0,9\%$ по сравнению с исходным уровнем. Проспективное исследование влияния фозиноприла на состояние легочной гемодинамики у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ показало, что через 3 мес применения фозиноприла у данной категории пациентов отмечено уменьшение систолического давления в легочной артерии на $6,5 \pm 0,8\%$, в то время как при лечении эналаприлом – только на $2,8 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$). Улучшение эндотелийзависимой вазодилатации у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ было выражено в большей степени при назначении фозиноприла, чем эналаприла. В группе больных, получавших фозиноприл, отмечено достоверное улучшение показателей качества жизни уже через 3 мес применения препарата.

Назначение большинства ИАПФ больным при сочетании ИБС, ХОБЛ и АГ может ограничиваться появлением таких побочных эффектов, как кашель, вследствие высвобождения брадикинина. Способность ИАПФ тормозить активность кининазы II, повышая уровень брадикинина крови, обуславливает появление кашля у 5–25% больных. Кашель обычно описывается как сухой, раздражающий, стойкий, редко продуктивный. Кашель является дозозависимым симптомом. Обычно кашель появляется вскоре после назначения препарата, однако может развиваться и через месяцы и даже годы приема. В то же время не показано увеличение вероятности развития кашля у больных с респираторными заболеваниями по сравнению с пациентами без них. Кашель при приеме фозиноприла встречается значительно реже, чем при лечении другими ИАПФ. Имеются доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими ИАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на прием фозиноприла [43].

Заключение

В настоящем обзоре мы определили важную роль РААС в патогенезе ХОБЛ и ее внелегочных проявлений. Обсуждена возможность применения ИАПФ в обеспечении контроля за сердечно-сосудистыми коморбидными состояниями при ХОБЛ. В то же время необходимы дальнейшие крупномасштабные хорошо спланированные исследования роли блокады РААС в прогрессировании ХОБЛ.

Таким образом, ИАПФ, в частности фозиноприл, присутствующий на российском фармацевтическом рынке уже много лет, не потеряли своей ниши при лечении пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией. Действие фозиноприла многогранно и определяется не только влиянием на АД, симптомы систолической и диастолической дисфункции левого желудочка как причины ХСН, но и нормализацией функционирования РААС, органопротективным эффектом. Фозиноприл имеет благоприятный метаболический профиль и низкую частоту побочных эффектов.

Литература/References

1. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–57.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397–412.
3. Burt VL, Cutler JA, Higgins M et al. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the Adult US Population. *Hypertension* 1995; 26: 60–9.
4. Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control* 2013; 6: 101–9.
5. Кароли Н.А., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2011; 2: 20–30. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Arterial'naia gipertenziia u patsientov s bronkhial'noi astmoi i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Klinitsist*. 2011; 2: 20–30. [in Russian]
6. Ольбинская Л.И., Белов А.А. Динамика суточного профиля артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне лечения эналаприлом. *Тер. арх.* 2002; 3: 59–62. / Ol'binskaia L.I., Belov A.A. Dinamika sutochnogo profil'ia arterial'nogo davleniia pri khronicheskikh obstruktivnykh zabolevaniakh legkikh v sochetanii s arterial'noi gipertoniie na fone lecheniia enalaprilom. *Ter. arkh.* 2002; 3: 59–62. [in Russian]
7. Incalzi AR, Fusco L, De Rosa M et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2794–800.
8. Anthonisen NR, Connet JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
9. Huiart L, Ernst P, Ranouli X, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 2005; 25: 634–9.
10. Кароли Н.А., Ребров А.П. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности. *Клини. медицина*. 2008; 3: 18–21. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Smertnost' pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: rol' komorbidnosti. *Klin. meditsina*. 2008; 3: 18–21. [in Russian]
11. Almagro P, Calbo E, Echaglen AO et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–8.
12. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809–14.
13. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8–11.
14. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269–80.
15. Jessup M, Brozena S. Medical progress: heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007–18.
16. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 81: 1–94. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyi peresmotr). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 81: 1–94. [in Russian]
17. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология. *Клиницист*. 2007; 1: 13–9. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Khronicheskaiia obstruktivnaia bolezni' legkikh i kardiovaskuliarnaia patologii. *Klinitsist*. 2007; 1: 13–9. [in Russian]

18. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. / Global'naiia strategiiia diagnostiki, lecheniia i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.). Per. s angl. pod red. A.S.Belevskogo. M.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2012. [in Russian]
19. Бова А.А., Лапицкий Д.В. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Мед. новости. 2007; 9: 7–14. / Bova A.A., Lapitskii D.V. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu ishemicheskoi bolezni serdtsa u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. Med. novosti. 2007; 9: 7–14. [in Russian]
20. Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике. Consilium Medicum. 2015; 17 (1): 18–21. / Striuk R.I. Efficacy and safety in clinical practice fosinopril. http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2015/effektivnost_i_bezопасnost_fozinopрила_v_klinicheskoy_praktike/Consilium_Medicum. 2015; 17 (1): 18–21. [in Russian]
21. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности факторов риска хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Нephрология. 2015; 5: 28–33. / Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Osobennosti faktorov riska khronicheskoi bolezni pochek u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. Nefrologiia. 2015; 5: 28–33. [in Russian]
22. Стаценко М.Е., Иванова Д.А., Спорова О.Е., Фабрицкая С.В. Особенности клиники, качества жизни и кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Волгоградский науч.-мед. журн. 2012; 4 (36): 22–7. / Statsenko M.E., Ivanova D.A., Sporova O.E., Fabritskaya S.V. Osobennosti kliniki, kachestva zhizni i kardiorenal'nykh vzaimootnoshenii u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. Volgogradskii nauch.-med. zhurn. 2012; 4 (36): 22–7. [in Russian]
23. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci (Lond) 2012; 123 (8): 487–98.
24. Stockley RA. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention. Curr Med Res Opin 2009; 25: 1235–45.
25. Marshall RP. The pulmonary renin-angiotensin system. Curr Pharm Des 2003; 9: 715–22.
26. Hanif K, Bid HK, Konwar R. Reinventing the ACE inhibitors: some old and new implications of ACE inhibition. Hypertens Res 2010; 33: 11–21.
27. Kaparlanos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. Curr Med Chem 2011; 18: 3506–15.
28. Wong MH, Chapin OC, Johnson MD. LPS-stimulated cytokine production in type I cells is modulated by the renin-angiotensin system. Am J Respir Cell Mol Biol 2011; 46: 641–50.
29. Bradford C, Ely D, Raizada M. Targeting the vasoprotective axis of the renin-angiotensin system: a novel strategic approach to pulmonary hypertensive therapy. Curr Hypertens Rep 2010; 12: 212–9.
30. Cuttita MJ, Kalhan R, Shlobin OA et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. Respir Med 2010; 104: 1877–82.
31. Ferreira AJ, Shenoy V, Yamazato Y et al. Evidence for angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for the prevention of pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 1048–54.
32. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко О.В. Активация нейрогормональных систем как независимый механизм ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клини. медицина. 2014; 5: 50–4. / Nekrasov A.A., Kuznetsov A.N., Mel'nichenko O.V. Aktivatsiia neurogormonal'nykh sistem kak nezavisimyi mekhanizm remodelirovaniia serdtsa u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. Klin. meditsina. 2014; 5: 50–4. [in Russian]
33. Busquets X, MacFarlane NG, Heine-Suner D et al. Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chronic Obstruct Pulm Dis 2007; 2: 329–34.
34. Brice EA, Friedlander W, Bateman ED, Kirsch RE. Serum angiotensin-converting enzyme activity, concentration, and specific activity in granulomatous interstitial lung disease, tuberculosis, and COPD. Chest 1995; 107: 706–10.
35. Ucar G, Yildirim Z, Ataol E et al. Serum angiotensin converting enzyme activity in pulmonary diseases: correlation with lung function parameters. Life Sci 1997; 61: 1075–82.
36. Kanazawa H, Okamoto T, Hirata K, Yoshikawa J. Deletion polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1235–8.
37. Tkacova R, Joppa P. Angiotensin-converting enzyme genotype and C-reactive protein in patients with COPD. Eur Respir J 2007; 29: 816–7.
38. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. Respir Res 2009; 10: 45.
39. Mancini GB, Etmann M, Zhang B et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (12): 2554–60.
40. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. Thorax 2003; 58: 629–31.
41. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. Respir Res 2009; 10: 45.
42. Попова М.А., Терентьева Н.Н. Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента спираприла, фозиноприла и эналаприла в комплексной терапии больных с сочетанием ишемической болезни сердца, хронических обструктивных болезней легких и артериальной гипертензии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 3: 32–8. / Popova M.A., Terent'eva N.N. Sravnitel'naia effektivnost' ingibitorov angiotenzin-prevrashchaiushchego fermenta spirapрила, fozinopрила и enalapрила v kompleksnoi terapii bol'nykh s sochetaniem ishemicheskoi bolezni serdtsa, khronicheskikh obstruktivnykh boleznei legkikh i arterial'noi gipertenzii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2006; 3: 32–8. [in Russian]
43. Хохлов А.Л., Воронина Е.А., Мельникова Ю.Е. Возможности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла в клинической практике (обзор литературы). Справ. поликли. врача. 2014; 4: 35–9. / Khokhlov A.L., Voronina E.A., Mel'nikova Yu.E. Vozmozhnosti primeneniia ingibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta fozinopрила v klinicheskoi praktike (obzor literatury). Sprav. poliklin. vracha. 2014; 4: 35–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кароли Нина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Опыт применения ивабрадина у пациентов с коморбидной патологией

И.В.Кочеткова[✉], Т.М.Черных

ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко Минздрава России. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Цель исследования – оценить антиаритмическое действие ивабрадина у пациентов с коморбидной патологией, сочетанием стенокардии напряжения и хронической обструктивной болезнью легких после аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы: обследованы 120 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса после аортокоронарного шунтирования давностью около 3 лет с использованием аппаратно-программных комплексов «ЭТОН» и «Холтер-ДМС». В статье описаны следующие результаты: на фоне терапии ивабрадином отмечается тенденция к уменьшению числа желудочковых экстрасистол.

Заключение: рекомендовано применение ивабрадина у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких после аортокоронарного шунтирования в связи с выраженным антиангинальным эффектом данного препарата – снижением числа приступов стенокардии, улучшением качества жизни пациентов, увеличением параметра variability ритма сердца.

Ключевые слова: ивабрадин, хроническая болезнь легких, аортокоронарное шунтирование.

[✉]iri4217@yandex.ru

Для цитирования: Кочеткова И.В., Черных Т.М. Опыт применения ивабрадина у пациентов с коморбидной патологией. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 80–82.

Experience of ivabradine application in patients with comorbid pathology

I.V.Kochetkova[✉], T.M.Chernykh

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 394036, Russian Federation, Voronezh, ul. Stucheskaya, d. 10

The aim of the study is to assess the antiarrhythmic action of ivabradine in patients with comorbid pathology, and associated with the combination of effort angina and chronic obstructive pulmonary disease following coronary artery bypass graft surgery.

Materials and methods: we examined 120 men with stable effort angina functional classes II–III 3 years after coronary artery bypass graft surgery using the hardware-software complexes “ETON” and “Holter-DMS”. The article describes the following results: the application of ivabradine can reduce ventricular extrasystoles.

Conclusion: we recommend using ivabradine in patients with ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease after coronary artery bypass graft surgery because of significant antianginal effect of this drug: such as reducing the number of angina attacks, improving the quality of life of patients, increasing heart rate variability.

Key words: ivabradine, chronic lung disease, coronary artery bypass graft surgery.

[✉]iri4217@yandex.ru

For citation: Kochetkova I.V., Chernykh T.M. Experience of ivabradine application in patients with comorbid pathology. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 80–82.

Введение

Лечение аритмий сердца – один из наиболее противоречивых и сложных вопросов внутренних болезней, в частности кардиологии. Известно, что многие расстройства сердечного ритма имеют неблагоприятное прогностическое значение и поэтому требуют назначения антиаритмических препаратов [1]. В настоящее время у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) бесспорно доказана антиаритмическая эффективность только β-адреноблокаторов (β-АБ) и амиодарона [2]. Это диктует необходимость поиска путей оптимизации и улучшения антиаритмической защиты при ИБС.

Одним из важных и перспективных направлений в области поиска и создания новых эффективных средств лечения больных с ИБС и ее осложнениями в виде нарушений ритма сердечной деятельности могут быть специфические брадикардические препараты. В определенном диапазоне доз эти препараты значительно уменьшают частоту сердечных сокращений и оказывают выраженное антиаритмическое и противоишемическое действие [3]. При этом они практически не изменяют такие важные показатели гемодинамики и деятельности сердца, как артериальное давление, сердечный выброс, сократительная функция миокарда [4]. В этом отношении специфические брадикардические препараты имеют ряд преимуществ перед препаратами, которые сейчас в основном применяются при ИБС, – β-АБ, нитратами, антагонистами кальция [5]. Наиболее известным из специфических брадикардических препаратов в настоящее время является ивабрадин, который отличается более специфическим воздействием на ионный ток в клетках синусового узла [6]. Действие осуществляется за счет увеличения времени диастолы, коллатерального и магистрального коронарного кровотока, а

также способности вызывать селективное расширение эпикардиальных отделов коронарных артерий [7]. Эти вещества воздействуют непосредственно на синусовый узел, уменьшая скорость медленной диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках. По данным ряда исследователей, они ингибируют анион-селективные хлорные каналы мембран [8].

Целью нашего исследования было изучение влияния ивабрадина на аритмическую активность у больных с ИБС в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Задачи исследования:

1. Изучить антиангинальный эффект ивабрадина у больных со стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ после АКШ на клиническую картину, данные суточного мониторирования электрокардиограммы.
2. Оценить динамику показателей variability ритма сердца на фоне приема If-ингибитора у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ после АКШ.
3. Выявить влияние ивабрадина на гемодинамические показатели и бронхиальную проходимость у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

Основной комплекс исследований, представленный в работе, выполнен на базе Воронежской областной клинической больницы №1. Под наблюдением находились 120 пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса; в сочетании с ХОБЛ I–II стадии (60 пациентов); хронической сердечной недостаточностью I–IIА стадии. У 60 больных около 3 лет назад была проведена операция АКШ в условиях искусственного

кровообращения в Воронежской областной клинической больнице №1. У исследованных больных отмечено уменьшение эффективности антиангинальной терапии: появление вновь приступов стенокардии, частота сердечных сокращений 70 уд/мин. Средний возраст больных, включенных в исследование, составлял 54 ± 4 года. Половой состав пациентов, включенных в исследование: 100% мужчин, из которых курят 75%. Диагноз стабильной стенокардии напряжения был подтвержден клинически и результатами суточного мониторирования электрокардиограммы. У 102 (88%) больных отмечена гипертоническая болезнь III стадии, медикаментозно скорректированная до целевых значений артериального давления. Исследование являлось открытым рандомизированным. Критерии рандомизации: ХОБЛ, АКШ.

При амбулаторном обследовании всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования – общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимия крови, электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография. Оценка качества жизни осуществлялась с использованием опросника SF-36 (шкала «Интенсивность боли» – Bodily pain, BP).

На аппарате «ЭТОН» оценивалась функция внешнего дыхания: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) выдоха; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; пиковая объемная скорость выдоха; максимальная объемная скорость при выдохе 25%, 50%, 75%; средняя объемная скорость между 200 и 1200 мл ФЖЕЛ выдоха; средняя объемная скорость в интервале между 25 и 75% и 75 и 85% ФЖЕЛ; время выполнения форсированного выдоха; ФЖЕЛ вдоха и др. Осуществлялись суточная запись электрокардиограммы на аппарате «Холтер-ДМС» и оценка параметров variability ритма сердца: суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, средняя взвешенная вариация ритмограммы. Длительность заболевания ИБС составила 6 ± 2 года, ХОБЛ – 4 ± 1 года.

Всем больным назначали базисную терапию ИБС: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл 10 мг/сут), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин 2,5–5 мг/сут), антиагреганты (Кардиомагнил 75 мг/сут), триметазидин 70 мг/сут и аторвастатин 20–40 мг/сут; при необходимости лечение дополнялось изосорбида мононитратом 20–40 мг/сут. Сформированы группы исследования: ИБС + β -АБ ($n=21$), ИБС + ХОБЛ ($n=19$), ИБС + ХОБЛ + Кораксан ($n=20$), АКШ + β -АБ ($n=22$), АКШ + ХОБЛ ($n=18$), АКШ + ХОБЛ + Кораксан ($n=20$). Пациенты группы ИБС + β -АБ и АКШ + β -АБ получали стандартную терапию ИБС с добавлением бисопролола 5–10 мг (доза β -АБ определялась частотой сердечных сокращений и артериальным давлением). Пациенты группы ИБС + ХОБЛ и АКШ + ХОБЛ получали антиангинальную, антиагрегантную терапию, а также терапию, направленную на улучшение бронхиальной проходимости: бронхолитики (тиотропия бромид или его комбинация с β_2 -агонистами длительного действия), муколитики (АЦЦ). Пациенты групп ИБС + ХОБЛ + Кораксан и АКШ + ХОБЛ + Кораксан вместо β -АБ получали Кораксан (Сервье) в дозе 10 мг/сут (по 5 мг 2 раза в сутки) 1-й месяц, по 7,5 мг 2 раза в сутки в течение последующих 2 мес. Указанные методы использовались до начала исследования и ежемесячно в течение 3 мес (4 визита). По истечении 3 мес терапия пациентов групп АКШ + β -АБ и ИБС + β -АБ была оценена нами как неэффективная в связи с сохраняющимися болями в области сердца на фоне приема максимальной суточной дозировки β -АБ. Поэтому было принято решение о назначении Кораксана (5-й визит).

В работе использовались такие статистические методы, как методы корреляционного анализа, оценки репрезентативности и однородности формируемых выборок, определения достоверности средних значений с применением для зависимых и независимых выборок, регрессионного и кластерного анализа, дисперсионного анализа и его непа-

Влияние Кораксана на число экстрасистол в группах наблюдения

Показатель	АКШ + ХОБЛ + Кораксан		ИБС + ХОБЛ + Кораксан	
	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит
Желудочковые экстрасистолы, число	936±40	497±83	722±76	300±64

* Достоверность изменений между группами $p < 0,05$.

раметрический аналог с использованием критериев Фишера, Фридмана, Краскела–Уоллиса, Бонферрони, t-критерия. Графики и диаграммы выполнялись с использованием встроенного пакета прикладной графики и статистического анализа программы Excel 2010 и пакета Statistica 8.0 для Windows.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» 2012 г. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Отмечено наличие желудочковых экстрасистол невысоких градаций во всех группах наблюдения на 1-м визите с частотой встречаемости 100%, наджелудочковые экстрасистолы при суточном мониторинге электрокардиограммы – 70%.

При терапии ивабрадином на 4-м визите получено достоверное снижение числа желудочковых экстрасистол в 1,8 раза (на 46%) в группе ИБС + ХОБЛ + Кораксан и в 2,4 раза (на 58%) – в группе АКШ + ХОБЛ + Кораксан (см. таблицу). При этом исходное количество наджелудочковых экстрасистол не изменилось.

Обсуждение

Терапия ивабрадином не только приводила к уменьшению числа желудочковых нарушений ритма сердца, но и существенным образом снижала встречаемость тех или иных аритмий у обследуемых. При этом нами не зарегистрировано появление новых (не отмечавшихся ранее) паттернов желудочковых экстрасистол высоких градаций и эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов, принимавших специфический брадикардический препарат.

В то же время нами не выявлено сколь-нибудь значимое изменение числа и тяжести наджелудочковых нарушений ритма сердца в результате терапии ивабрадином.

Протективное антиаритмическое влияние ивабрадина в отношении желудочковых нарушений ритма сердца было обусловлено несколькими основными эффектами препарата: антиангинальным и антиишемическим; устранением дисбаланса вегетативной регуляции сердечной деятельности (сочетанное снижение симпатикотонии и повышение

активности воздействия на сердце парасимпатического звена вегетативной нервной системы); повышением глобальной и локальной сократимости миокарда левого желудочка; уменьшением дилатации левого желудочка сердца, улучшением его геометрии.

Выводы

Кораксан является эффективным антиангинальным средством при ускоренном синусовом ритме в комплексном лечении сердечной недостаточности II–III функционального класса при сочетании с ХОБЛ как у больных после АКШ, так и без него. На фоне терапии отмечается снижение числа эпизодов, времени ишемической депрессии, а также желудочковых экстрасистол, что является благоприятным фактором.

Литература/References

- DiFrancesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradine. *Drugs* 2004; 64: 1757–65.
- Borer JS, Fox K, Jaillon P et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–23.
- On behalf of INITIATIVE study investigators group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: Abstract 186.
- Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
- Коломоец Н.М., Бакшеев В.И., Зарубина Е.Г. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2008; 3: 13–9. / Kolomoets N.M., Baksheev V.I., Zarubina E.G. Klinicheskaya effektivnost' ivabradina u patsientov s ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa v sochetanii s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'yu legkikh. *Kardiologiya*. 2008; 3: 13–9. [in Russian]
- Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Лебедев Е.В. Возможности ингибитора If-каналов ивабрадина в комплексном лечении больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2010; 5: 13–7. / Vasiuk Yu.A., Shkolnik E.L., Lebedev E.V. Vozmozhnosti ingibitora If-kanalov ivabradina v kompleksnom lechenii bol'nykh stabil'noi stenokardiei, perenesshikh infarkt miokarda. *Kardiologiya*. 2010; 5: 13–7. [in Russian]
- Маколкин В.И., Петрий В.В., Андержанова А.А., Дранко О.Н. Опыт применения ивабрадина в клинической практике. *Кардиология*. 2008; 6: 24–8. / Makolkin V.I., Petrii V.V., Anderzhanova A.A., Dranko O.N. Opyt primeneniia ivabradina v klinicheskoi praktike. *Kardiologiya*. 2008; 6: 24–8. [in Russian]
- Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочеткова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко. E-mail: iri4217@yandex.ru
Черных Татьяна Махайловна – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко

Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события

А.Ю.Литвин[✉], О.О.Михайлова, Е.М.Елфимова, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Данные эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований убедительно показывают, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – распространенный, поддающийся лечению фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют многочисленные работы, подтверждающие отрицательное влияние СОАС на прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Настоящий обзор сфокусирован на современных данных, свидетельствующих в пользу взаимосвязи СОАС и хронической ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, а также инсульта. В статье рассматриваются работы, оценивавшие влияние СИПАП-терапии (CPAP – continuous positive airway pressure) на снижение смертности и частоту развития сердечно-сосудистых событий у кардиологических пациентов с СОАС. Лечение СОАС посредством СИПАП-терапии взаимосвязано с уменьшением фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. В то же время все еще не разработаны четкие доказательно обоснованные рекомендации назначения СИПАП-терапии асимптомным больным с диагностированным СОАС.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, клиника, диагностика, патогенез, лечение, СИПАП-терапия.

[✉]alelitvin@yandex.ru

Для цитирования: Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 83–87.

Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular events

A.Yu. Litvin[✉], O.O. Mikhailova, E.M. Elfimova, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

The epidemiological and randomized clinical studies show that obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is a common, risk factor of cardiovascular disease which can be treated. There are numerous studies, confirming the negative impact of OSA on cardiovascular morbidity and mortality. The present review focuses on new results arguing for the strong link between OSA and chronic ischemic heart disease, acute coronary syndrome, and stroke, as well. The article deals with the studies, evaluating the impact of CPAP therapy (CPAP – continuous positive airway pressure) on reduction of cardiovascular mortality and incidence of cardiovascular events among cardiac patients with OSA. OSA treatment using CPAP therapy is associated with the reduction of fatal and non-fatal cardiovascular events. At the same time, there are no clear evidence-based recommendations concerning the application of CPAP therapy in asymptomatic OSA patients worked out.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, ischemic heart disease, acute coronary syndrome, acute cerebral vascular accident, clinical findings, diagnosis, pathogenesis, treatment, CPAP therapy.

[✉]alelitvin@yandex.ru

For citation: Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Elfimova E.M., Chazova I.E. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular events. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 83–87.

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – нарушение дыхания во время сна, широко распространенное среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В зависимости от особенностей основного заболевания распространенность СОАС среди кардиологических больных может варьировать от 47 до 83% [1–3]. При этом 20% из них предъявляют характерные жалобы [4]. Синдром проявляется эпизодами обструкции верхних дыхательных путей во время сна, обычно сопровождается громким храпом и пробуждениями, что приводит к фрагментации сна [5]. Нарушение структуры сна вследствие отрицательного влияния интермиттирующей гипоксии приводит к появлению важного клинического симптома – дневной сонливости [6]. Помимо того, что сама дневная сонливость может стать причиной несчастных случаев, СОАС также ассоциирован с повышенным риском развития ССЗ. В последние годы накапливается все больше данных, свидетельствующих о негативном влиянии СОАС на сердечно-сосудистую систему. В соответствии с этим увеличивается и количество доказательств, подтверждающих отрицательное влияние СОАС на прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В многочисленных исследованиях доказано, что СОАС взаимосвязан с увеличением риска артериальной гипертензии [7, 8], ишемической болезни сердца (ИБС) [9], предсердных и желудочковых аритмий [10] и смертности [11]. Патогенетические связи между событиями СОАС и сердечно-сосудистой патологией мультифакторальны, что подробно изложено в многочисленных работах [12–14]. Настоящий обзор сфокусирован на современных данных, подтверждающих взаимосвязь

СОАС и хронической ИБС, острого коронарного синдрома (ОКС), а также инсульта. СИПАП-терапия (терапия постоянным положительным давлением воздуха, от англ. – CPAP – continuous positive airway pressure) как метод лечения, предотвращающий коллапс верхних дыхательных путей, оказывает некоторое положительное влияние на сердечно-сосудистую систему [15–17] – в отношении снижения частоты развития сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертности кардиологических больных.

Синдром обструктивного апноэ сна и ишемическая болезнь сердца

Распространенность СОАС среди пациентов с ИБС составляет 30–60% [13], что значительно выше, чем в общей популяции (5–10% вне зависимости от расы и этнической принадлежности [18]). Самое крупное исследование, верифицировавшее ИБС с помощью коронароангиографии, включило 142 мужчин. Полисомнографическое исследование показало значительно более высокий индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) у больных с ИБС по сравнению с контрольной группой того же возраста. ИАГ > 10 событий в час (соб/ч) был зарегистрирован у 37% пациентов с ИБС [19]. Ряд исследований, включивших больных с небольшой избыточной массой тела и ИБС, дал похожие результаты – с частотой СОАС 31–50% [20–25]. В работе B.Sanner и соавт. у 25% пациентов с СОАС, диагностированного при помощи полисомнографии, был поставлен диагноз ИБС [26]. Однако в другом наблюдении [27] группа исследователей под руководством Т.Моо зарегистрировала ночную депрессию сегмента ST у 31% больных со стенокардией (n=226), но только в 19% случаев отмечалась временная взаимосвязь между депрессией сегмента ST и эпизодами апноэ-

гипопноэ, или десатурации. В противоположность этому в менее масштабном наблюдении H.Schafer и соавт. ($n=14$) апноэ и десатурация кислорода крови были связаны с 85% ишемических эпизодов [28].

Самое масштабное эпидемиологическое исследование, акцентировавшее внимание на взаимосвязи СОАС и ССЗ, – Sleep Health Heart Study (SHHS) предоставило доказательства причинной роли СОАС в сердечно-сосудистой заболеваемости и сердечно-сосудистой смертности. По результатам поперечного анализа SHHS оказалось, что риск развития ИБС был умеренно увеличен у пациентов с СОАС и высшим квартилем ИАГ – по сравнению с больными низшего квартиля ИАГ (отношение шансов – ОШ 1,27; 95% доверительный интервал – ДИ 0,99–1,62) [29]. Однако последующий продольный анализ данных той же когорты выявил, что изначальное наличие СОАС не являлось значимым предиктором развития ИБС – после коррекции по другим факторам риска (ФР) [30]. Тем не менее за 8-летний период наблюдения у более чем 6 тыс. пациентов было отмечено увеличение на 70% риска ИБС-обусловленных смертей среди мужчин с ИАГ >15 соб/ч по сравнению с больными с СОАС легкой степени или без него [31].

Меньшее исследование ($n=1500$) с более коротким периодом наблюдения (около 3 лет) показало увеличение риска развития ИБС при росте ИАГ даже после коррекции по гипертонии и индексу массы тела [32]. В отличие от выводов SHHS эта работа выявила повышенный риск развития ИБС даже у пациентов с СОАС легкой степени (5–15 соб/ч).

Кроме того, у больных с ИБС СОАС может провоцировать ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и ночную стенокардию, что увеличивает риск развития серьезных неблагоприятных сердечных событий и рестенозов с последующим чрескожным коронарным вмешательством по причине развития ОКС [33].

В исследовании под руководством R.Nanly бессимптомная депрессия сегмента ST во время сна была зарегистрирована у пациентов с СОАС даже без ИБС в анамнезе ($n=23$) [34]. Более того, еще одно доказательство было добавлено A.Alonso-Fernandez и соавт. [35], которые сообщили о более высокой частоте возникновения асимптомных аритмий и депрессий сегмента ST у больных с СОАС по сравнению с контрольной группой. В то же время в исследовании S.Andreas и соавт. ($n=15$) [36] был сделан вывод о том, что СОАС не ведет к ишемическим изменениям сегмента ST при отсутствии ИБС.

Появление ишемической динамики на ЭКГ у пациентов с СОАС во время сна может быть объяснено следующими патогенетическими механизмами. Во-первых, во время эпизода апноэ нарастает отрицательное внутригрудное давление, что приводит к увеличению трансмурального давления левого желудочка и росту нагрузки на сердечную мышцу, в результате чего повышается потребность миокарда в кислороде и одновременно уменьшается коронарный кровоток. Во-вторых, апноэ-обусловленная гипоксия уменьшает количество поступающего кислорода, а также увеличивает симпатическую нервную активность, что в свою очередь приводит к дополнительному росту нагрузки на сердце [37, 38]. Такой механизм может усугубить миокардиальную ишемию у больных с существовавшей ранее ИБС, а также ухудшить сократимость и диастолическое расслабление сердца. В то же время у пациентов с СОАС, но без ИБС в анамнезе, с патогенетической точки зрения, клиническая значимость ночной ишемии миокарда может быть несущественной [13].

Синдром обструктивного апноэ сна как ФР при ишемической болезни сердца

В 5-летнем наблюдении Y.Peker и соавт. [23] продемонстрировали взаимосвязь между СОАС и ИБС у 62 боль-

ных. Диагноз ИБС был верифицирован наличием клинической картины стенокардии напряжения или инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе. По итогам наблюдения этой группы пациентов ИАГ оказался независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности. В другом исследовании ($n=308$) больные с СОАС, но без гипертонии или ИБС на момент включения имели в 4,9 раза больше риск развития ИБС независимо от сопутствующих ФР [39, 40].

Большое количество исследований подтверждает взаимосвязь между ИМ и СОАС. В проспективном исследовании T.Kopcsu и соавт. среди пациентов ($n=74$), госпитализированных по причине острого ИМ (ОИМ), распространенность СОАС составила 69% [41]. В исследовании J.Hung и соавт. [42] средний ИАГ у мужчин, перенесших ИМ, составил 13 соб/ч, в то время как в контрольной группе (без доказанной ИБС) ИАГ составил только 4 соб/ч. В других работах распространенность СОАС была значительно выше у больных, перенесших ИМ в ночное время или утренние часы [43–45].

В исследовании A.Junker-Neff и соавт. [43] были обследованы 203 пациента с ОИМ, среди которых у 44,8% был диагностирован СОАС. По сравнению с контрольной группой у больных с СОАС (ИАГ >10 соб/ч) ОИМ значительно чаще развивался во время сна или в утренние часы (21,4 и 49,5% соответственно). Взаимосвязь СОАС и развития ОИМ в утренние часы объясняется повышением активности симпатической нервной системы во время частых REM-стадий сна, возникающих в ответ на нарушения дыхания. Данный гипертонус симпатической нервной системы продолжается в течение нескольких часов после пробуждения, способствуя развитию ОИМ [46].

Взяты вместе указанные данные свидетельствуют в пользу того, что СОАС является ФР развития ИБС и обусловленной ею смертности.

В это же время стоит отметить, что СОАС характеризуется развитием интермиттирующей гипоксии в течение сна. В моделях на животных было показано, что интермиттирующая гипоксия защищает миокард в течение периода ишемии, что проявляется уменьшением размеров инфаркта. Справедливо ли предположить, что СОАС также играет кардиопротективную роль благодаря ишемическому preconditionированию? Этим вопросом задалась группа исследователей под руководством N.Shah [47], включившая 136 пациентов с ОИМ. Было выявлено, что более высокие значения ИАГ взаимосвязаны с наиболее низкими уровнями тропонина Т даже после коррекции по сопутствующим ФР ($\beta=-0,0322$); $p=0,0085$.

Лечение синдрома обструктивного апноэ сна при ишемической болезни сердца

Как было описано, СОАС вносит определенный вклад в прогрессирование ИБС. СИПАП-терапия, как метод лечения, предотвращающий развитие СОАС, может оказывать некоторое защитное влияние на сердечно-сосудистую систему у больных с данным расстройством дыхания во время сна. Неконтролируемые исследования показывают, что СИПАП-терапия снижает сердечно-сосудистый риск у пациентов с тяжелой степенью СОАС и повышенным риском манифестации ИБС.

В исследовании K.Franklin и соавт. было установлено, что СИПАП-терапия может быстро уменьшить ишемические изменения на ЭКГ и ночную стенокардию [48]. В другом наблюдательном исследовании A.Cassag и соавт. [16] сообщили о похожих данных у пациентов с СОАС (ИАГ >15 соб/ч), которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство: по сравнению с нелечеными больными с СОАС частота сердечно-сосудистой смерти была значимо снижена ($p=0,027$) и наблюдалась меньшая смертность от всех причин ($p=0,058$).

В одно из самых первых исследований [15], акцентировавших внимание на долгосрочном влиянии терапии СОАС на частоту ССС, были включены 55 пациентов с СОАС и ИБС; 25 больных находились на лечении СИПАП, в то время как 29 не получали данную терапию. Средний период наблюдения составил 7,5 года. Было выявлено, что лечение СОАС значительно снижает достижение комбинированной конечной точки, включившей в себя риск сердечно-сосудистой смерти, ОКС, госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности или необходимость в коронарной реваскуляризации (отношение рисков – ОР 0,24; 95% ДИ 0,09–0,62); $p < 0,01$. Эти данные подтверждаются исследованием L.Doherty и соавт. [49], которые сравнили сердечно-сосудистые исходы 61 пациента, нетолерантных к СИПАП, с 107 больными на СИПАП-терапии; среднее время наблюдения – 7,5 года. Смерть от ССЗ чаще наблюдалась в группе нелеченых пациентов, чем в группе с СИПАП-терапией (14,8% против 1,9% соответственно; $p = 0,009$), общая частота ССС также была выше в группе больных, не получавших СИПАП-терапию (31% против 18% соответственно); $p < 0,05$.

Результаты наблюдательного исследования J.Marin и соавт. (средний период наблюдения – 12 лет) [9] также свидетельствуют в пользу того, что СИПАП-терапия у пациентов с тяжелой степенью СОАС снижает риск развития событий при ИБС. В то время как больные с тяжелым нелеченым СОАС имели значительно более высокий риск фатальных (ОШ 2,87; 95% ДИ 1,17–7,51) и нефатальных ССС (ОШ 3,17; 95% ДИ 1,12–7,51), лечение с помощью СИПАП-терапии значительно снижало сердечно-сосудистый риск у пациентов с тяжелой степенью СОАС.

Основываясь на указанных данных, очевидно, что СИПАП-терапия имеет прогностическое значение у пациентов с СОАС и повышенным риском ССС или известной ИБС. Тем не менее необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для решения вопроса о повсеместном назначении СИПАП-терапии таким больным.

В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих в пользу взаимосвязи СОАС и ИБС. Тем не менее, поскольку СОАС и ИБС имеют некоторые общие ФР, такие как ожирение, мужской пол, курение и пожилой возраст [50–52], вопрос причинно-следственной связи СОАС и ИБС остается открытым.

Синдром обструктивного апноэ сна и острое нарушение мозгового кровообращения

В многочисленных исследованиях показано, что частота нарушений мозгового кровообращения у пациентов с СОАС значительно выше, чем у здоровых лиц [53–57]. В поперечном анализе исследования M.Arzt и соавт. с 1475 участниками после коррекции по вмешивающимся факторам был выявлен рост риска развития инсульта у больных с ИАГ ≥ 20 соб/ч по сравнению с пациентами без СОАС (ИАГ < 5 соб/ч; ОШ 4,33; 95% ДИ 1,32–14,24); $p = 0,02$. Кроме того, даже такой симптом, как храп, является ФР развития ишемического инсульта (ИИ) независимо от наличия отягощающих факторов, таких как артериальная гипертензия, ИБС, ожирение и возраст [58–60].

Безусловно, взаимосвязь СОАС и инсульта отчасти основана на общих ФР (пол, возраст, избыточная масса тела, курение, употребление алкоголя), однако ряд исследований свидетельствует о том, что СОАС является независимым ФР развития инсульта.

Данные поперечного анализа самого крупного исследования (5422 участника без инсульта в анамнезе на момент включения), акцентировавшего внимание на проблемах СОАС, – SHHS, свидетельствуют о более высоких шансах развития инсульта (ОШ в 1,58 раза выше) в высшем квартиле ИАГ, чем в низшем [29]. После коррекции по другим ФР продольный анализ данных этой же когорты [61] показал

значимую взаимосвязь между степенью тяжести СОАС и развитием инсульта: мужчины высшего квартиля ИАГ (более 19 соб/ч) имели ОР 2,85 (95% ДИ 1,1–7,4). В квартилях с ИАГ 5–25 соб/ч каждое повышение ИАГ на единицу событий в час у мужчин повышало риск развития инсульта на 6% (95% ДИ 2–10%). В то же время у женщин инсульт не был статистически значимо взаимосвязан с квартилями ИАГ, однако рост риска наблюдался при ИАГ > 25 соб/ч.

В проспективном наблюдательном когортном исследовании [11], включившем 1022 пациента, 68% участников имели СОАС со средним ИАГ 35 соб/ч; средний ИАГ у больных контрольной группы составил 2 соб/ч. После коррекции по полу, возрасту, расе, статусу курения, употреблению алкоголя, индексу массы тела, сахарному диабету, дислипидемии, фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии СОАС оставался в статистически значимой взаимосвязи с частотой развития инсульта или смерти (ОР 1,97; 95% ДИ 1,12–3,48); $p = 0,01$. При этом после анализа тенденций было отмечено, что увеличение степени тяжести СОАС взаимосвязано с повышением риска развития комбинированной конечной точки ($p = 0,005$). Однако повсеместное применение этих данных относительно больных, перенесших инсульт, ограничено из-за комбинированного характера конечной точки, а также однородности популяции, составлявшей набранную когорту.

В результате нескольких других наблюдательных исследований также пришли к выводу, что СОАС повышает распространенность и увеличивает риск развития инсульта [9, 57, 62, 63].

Основные постулируемые механизмы, дающие возможность рассматривать СОАС как независимый ФР развития инсульта и других ССС, связаны в первую очередь с непосредственным влиянием гипоксемии на повышение тонуса симпатической нервной системы, что приводит к ухудшению мозгового кровообращения вследствие колебания артериального давления и повреждению церебральной саморегуляции кровотока [64]; развитию нарушений ритма сердца [65–70]; прогрессированию процессов атеросклероза [55, 71]; повышению концентрации фибриногена плазмы и активности тромбоцитов [72, 73]. Кроме того, сама по себе гипоксемия становится причиной оксидативного стресса и усугубляет течение воспалительных процессов [74].

Несмотря на то что механизмы, вовлекаемые в повышение риска инсульта, включают в себя неблагоприятные воздействия СОАС, описанные нами, последние данные свидетельствуют о потенциально вредном влиянии храпа, который становится причиной вибрации тканей шеи, что ведет к эндотелиальной дисфункции сонных артерий [58–60]. Другими словами, группа риска по развитию инсульта вследствие нарушений дыхания во время сна может включать в себя как пациентов с тяжелой апноэ-обусловленной гипоксемией, так и больных с храпом и ИАГ < 5 соб/ч или легкой степенью СОАС.

Синдром обструктивного апноэ сна как предиктор худшего исхода после острого нарушения мозгового кровообращения

Ссылаясь на данные указанных исследований, СОАС повышает риск развития инсульта, а значит, вероятно, что те же самые патогенетические механизмы препятствуют восстановлению после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Несколько наблюдательных исследований предполагают, что СОАС является предиктором худшего функционального исхода после инсульта [2, 75–78].

В исследовании Y.Kaneko и соавт. у пациентов с инсультом в анамнезе и СОАС (ИАГ > 10 соб/ч; $n = 61$) отмечались худшее восстановление моторных функций – по шкале Functional Independence Measure (80,2 $\pm$ 3,6 балла против 94,7 $\pm$ 4,3 балла; $p < 0,05$ – в начале реабилитации,

101,5±2,8 балла против 112,9±2,7 балла; $p<0,05$; – при завершении реабилитации), а также более длительные периоды госпитализации и реабилитации, – по сравнению с больными без СОАС (ИАГ<10 соб/ч; 45,5±2,3 дня против 32,1±2,7 дня); $p<0,005$. В то же время когнитивные функции не различались у обеих групп [77].

В другой работе [76], включившей 47 пациентов с ИИ, произошедшим в среднем в течение 13 дней, было выявлено, что увеличение индекса десатурации кислорода коррелирует со снижением индекса Бартела (в неврологии – индекс, рассчитываемый для оценки активности в повседневной жизни) в периоде реабилитации и через 3 и 12 мес после инсульта ($p\leq 0,05$). В исследовании S.Yan-Fang [75], включившем 60 пациентов, также было показано, что увеличение ИАГ было независимо связано со снижением индекса Бартела через 3 мес после инсульта (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,02–1,17; $p<0,05$), что свидетельствует о более худшем восстановлении больных с СОАС после ОНМК.

Кроме того, существуют данные об увеличении риска ранней смерти после инсульта у пациентов с СОАС. В работе C.Sahlin и соавт. [78] были включены 132 больных с ОНМК и ИАГ>15 соб/ч. Риск смерти оказался выше среди 23 пациентов с СОАС по сравнению с группой контроля (ИАГ<15 соб/ч; ОР 1,76; 95% ДИ 1,05–0,95; $p=0,03$) независимо от пола, возраста, индекса массы тела, курения, гипертонии, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, баллов по шкале MMSE (Mini-mental State Examination) и исходного индекса Бартела.

Лечение синдрома обструктивного апноэ сна после острого нарушения мозгового кровообращения

Влияние терапии апноэ сна на краткосрочные клинические исходы у пациентов с инсультом было оценено в трех рандомизированных исследованиях [17, 79, 80].

В работе C.Nyu и соавт. [80] 33 пациента с ИАГ>30 соб/ч были рандомизированы на группы: получающие консервативное лечение или СИПАП-терапию. На основе продольного анализа данных не было выявлено никакого различия относительно восстановления моторных и нейрокогнитивных функций у больных, получавших СИПАП-терапию, по сравнению с группой находившихся на консервативном лечении. Тем не менее отсутствие положительного влияния СИПАП-терапии на восстановление функций в период реабилитации после инсульта в данном исследовании, очевидно, связано с низким комплаенсом пациентов, получавших СИПАП-терапию, – в среднем 1,4 ч за ночь. Это можно объяснить проведением лечения в амбулаторных условиях.

В отличие от предыдущего исследования работа C.Ryan и соавт. [17] включила относительно молодых пациентов (60 лет) с СОАС, прошедших реабилитацию в стационаре в течение 1-го месяца после инсульта. В группе больных, получавших СИПАП-терапию ($n=22$), была отмечена положительная динамика относительно: общего восстановления после инсульта ($p<0,001$), функциональных и двигательных функций ($p=0,05$), а также тяжести депрессии ($p=0,006$) – по сравнению с группой контроля ($n=22$). Улучшения со стороны когнитивных функций не различались. Стоит отметить, что в отличие от других исследований со схожим дизайном [79, 80] работа под руководством C.Ryan [17] была выполнена в стационарных условиях, это способствовало значительному улучшению качества СИПАП-терапии и достижению лучшего комплаенса (минимум – 4 ч в ночь).

Влияние СИПАП-терапии на смертность пациентов с ИИ в анамнезе было оценено в 5-летнем наблюдательном исследовании M.Martinez-Garcia и соавт. [81]. В работу включены 166 больных с перенесенным ОНМК. Пациенты с ИАГ≥20 соб/ч, получавшие СИПАП-терапию, но с плохой

переносимостью последней, имели более высокие ОР смерти за 5-летний период наблюдения, чем пациенты с ИАГ<20 соб/ч и те больные, которые имели ИАГ≥20 соб/ч и хороший комплаенс к СИПАП-терапии (ОР 2,69 и 1,58 соответственно). Хотя данное исследование предполагает, что СИПАП-терапия при СОАС может снизить частоту смертности у больных с ИИ в анамнезе, для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

В настоящее время, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта [82], пациентам с ОНМК и транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе может быть рекомендовано:

- проведение поэтапной диагностики нарушений дыхания во время сна, целесообразность которой основана на широкой распространенности СОАС у больных с ОНМК или ТИА в анамнезе, а также – на силе доказательств в пользу того, что лечение СОАС улучшает исходы в общей популяции (класс IIb, уровень доказательности: В).
- назначение СИПАП-терапии может быть рекомендовано пациентам с СОАС и ИИ или ТИА в анамнезе, учитывая новые данные, подтверждающие улучшение исходов у больных, находящихся на СИПАП-терапии (класс IIb, уровень доказательности: В).

Заключение

Данные эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований убедительно показывают, что СОАС – распространенный, поддающийся лечению ФР ССЗ. Наблюдательные исследования также сообщают о наличии взаимосвязи между СОАС и развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, существуют данные, свидетельствующие в пользу того, что лечение СОАС посредством СИПАП-терапии взаимосвязано с уменьшением фатальных и нефатальных ССС.

Тем не менее в настоящее время сохраняется необходимость проведения крупномасштабных, долгосрочных, рандомизированных исследований с целью оценки влияния терапии апноэ сна на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Остается открытым вопрос, действительно ли лечение СОАС снижает риск развития ССЗ и улучшает прогноз у пациентов с ССЗ. И, что не менее важно, в настоящее время все еще не разработаны четкие доказательства обоснованные рекомендации назначения СИПАП-терапии асимптомным больным с диагностированным СОАС. Результаты дальнейших эпидемиологических и рандомизированных исследований должны быть учтены в новых руководствах по лечению пациентов с разными ССЗ с целью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Литература/References

1. Yumino D, Wang H, Floras JS et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009; 15: 279–85.
2. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006; 37: 967–72.
3. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271–7.
4. Mann GCV. Obstructive sleep apnea. Diagnosis and treatment. *Med Clin North Am* 1996; 80: 803–20.
5. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8: 1161–78.
6. Johns MV. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleeping Scale. *Chest* 1993; 103: 30–6.
7. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829–36.
8. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
9. Marin JM, Corrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–53.
10. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910–6.

11. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–41.
12. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686–717.
13. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82–93.
14. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 119–27.
15. Milleron O, Pilliere R, Foucher A et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728–34.
16. Cassar A, Morgenthaler TJ, Lennon RJ et al. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1310–4.
17. Ryan CM, Bayley M, Green R et al. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke* 2011; 42: 1062–7.
18. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136–43.
19. Moce T, Rabben T, Wiklund U et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109 (3): 659–63.
20. De Olazabal JR, Miller MJ, Cook WR, Mithoefer JC. Disordered breathing and hypoxia during sleep in coronary artery disease. *Chest* 1982; 82 (5): 548–52.
21. Sebel J, Kolenda D. Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Patienten mit koronärer Herzkrankung. *Herz Kreis* 1995; 27: 153–8.
22. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7 (7): 541–5.
23. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14 (1): 179–84.
24. Koehler U, Schafer H. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? *Sleep* 1996; 19 (4): 283–6.
25. Schafer H, Koehler U, Ewig S et al. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92 (2): 79–84.
26. Sanner B, Sturm A, Konermann M. Coronary heart disease in patients with obstructive sleep apnea. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121 (30): 931–5.
27. Moce T, Franklin KA, Wiklund U et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117 (6): 1597–602.
28. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997; 111 (2): 387–93.
29. Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
30. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352–60.
31. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132.
32. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath* 2010; 14: 131–6.
33. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A et al. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 26–30.
34. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71 (15): 1341–5.
35. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio E, Racionero MA et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005; 127 (1): 15–22.
36. Andreas S, Hajak G, Natt P et al. ST segment changes and arrhythmias in obstructive sleep apnea. *Pneumologie* 1991; 45 (9): 720–4.
37. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827–35.
38. Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ et al. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 231–8.
39. Peker Y, Hedner J, Norum J et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (2): 159–65.
40. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28 (3): 596–602.
41. Konecny T, Kuniyoshi FAS, Orban M et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 742–3.
42. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336 (8710): 261–4.
43. Junker-Neff A, Eberle R, Arnim T et al. Is there an association between the sleep apnea syndrome and the circadian peak of myocardial infarction in the morning hours? *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130 (49): 2818–22.
44. Aboyans V, Cassat C, Lacroix P et al. Is the morning peak of acute myocardial infarction's onset due to sleep-related breathing disorders? A prospective study. *Cardiology* 2000; 94 (3): 188–92.
45. Koehler U, Trautmann M, Trautmann R et al. Does sleep apnea increase the risk of myocardial infarct during sleep? *Z Kardiol* 1999; 88 (6): 410–7.
46. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96 (4): 1897–904.
47. Shah N, Redline S, Yaggi HK et al. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath* 2013; 17 (2): 819–26.
48. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085–7.
49. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127 (6): 2076–84.
50. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328 (17): 1230–5.
51. Young T, Shahar E, Nieto FJ et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (8): 893–900.
52. Franklin KA, Gislason T, Omenaas E et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (7): 799–803.
53. Eisele I, Ehrenberg BL, Noachtar S et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 51 (1): 188–95.
54. Kohler U et al. Herzrhythmusstörungen bei Schlafapnoe. Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch nächtliche Arrhythmien? *Fortschr Med* 1998; 116 (16): 28–31.
55. Friedlander AH, Friedlander IK, Yueh R, Littner MR. The prevalence of carotid atheromas seen on panoramic radiographs of patients with obstructive sleep apnea and their relation to risk factors for atherosclerosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57 (5): 516–21; discussion 521–2.
56. Minoguchi K, Yokoe T, Takaki T et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612–7.
57. Arzt M, Young T, Finn L et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447–51.
58. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 1992; 42 (Suppl. 6): 75–81.
59. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; 2: 1325–6.
60. Cho JG, Witting PK, Verma M et al. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? *Sleep* 2011; 34: 751–7.
61. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269–77.
62. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006; 37: 2317–21.
63. Valham E, Moce T, Rabben T et al. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008; 118: 955–60.
64. Netzer N, Werner P, Jochums I et al. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 29 (1): 87–93.
65. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490–4.
66. Moce T, Gullisby S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475–8.
67. Rostagno C, Taddei T, Paladini B et al. The onset of symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia is characterized by different circadian rhythms. *Am J Cardiol* 1993; 71: 453–5.
68. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1537–41.
69. Koshino Y, Satoh M, Katayose Y et al. Association of sleep-disordered breathing and ventricular arrhythmias in patients without heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 882–6.
70. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008; 29: 1662–9.
71. Lee SA, Amis TC, Byth K et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep* 2008; 31: 1207–13.
72. Brown DL. Sleep disorders and stroke. *Semin Neurol* 2006; 26: 117–22.
73. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 333–42.
74. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S et al. Activation of nuclear factor kappa B in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 2006; 10: 43–50.
75. Yan-Fang S, Yu-ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med* 2009; 10: 717–9.
76. Good DC, Henkle JQ, Gelber D et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27: 252–9.
77. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26: 293–7.
78. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297–301.
79. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G et al. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18: 630–4.
80. Hsu CY, Vennelle M, Li HY et al. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1143–9.
81. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36–41.
82. American Heart Association/American Stroke Association Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2014; 45: 210–36.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: alelitvin@yandex.ru

Михайлова Оксана Олеговна – аспирант отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Елфимова Евгения Михайловна – лаборант-исследователь, лаб. апноэ сна, отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34h@yandex.ru

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: патогенез и генетические аспекты

М.Ю.Юкина[✉], Н.Ф.Нуралиева, Д.Г.Бельцевич, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) – это, в большинстве случаев, генетически детерминированное заболевание, которое проявляется симптомами гиперкортицизма. Диагностика МДГН зачастую представляет сложности в связи с отсутствием типичных клинических проявлений, спорными лабораторными данными, большим количеством и различными диагностическими критериями (cut-off points) тестов, низкой специфичностью при лучевой диагностике.

Согласно последним данным, центральную роль в гормональной гиперсекреции и клеточной пролиферации при МДГН играют aberrantly expressed мембранные рецепторы в коре надпочечников, эктопическая продукция аденокортикотропного гормона, дефекты в аденилат-циклазной и Wnt-сигнальных системах, нарушения стероидогенеза. Однако точные молекулярные механизмы, ответственные за развитие МДГН, неизвестны. Идентификация патогенетических механизмов развития МДГН позволит разработать новые методы своевременной диагностики и комплексного лечения заболевания.

Ключевые слова: макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников, aberrantly expressed мембранные рецепторы, гиперкортицизм.

[✉]endo-yukina@yandex.ru

Для цитирования: Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Бельцевич Д.Г. и др. Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: патогенез и генетические аспекты. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 88–93.

Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: the pathogenesis and genetic aspects

M.Yu.Yukina[✉], N.F.Nuralieva, D.G.Beltsevich, E.A.Troshina, N.M.Platonova

Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriy Ulyanov, d. 11

Macronodular bilateral adrenal hyperplasia (MBAH) in major cases is genetically-determined disease, which is manifested by symptoms of hypercortisolism. The MBAH is a diagnostic challenge due to the lack of usual clinical features, the questionable laboratory data, the great amount of tests, the different cutoff points and the lack of specificity of radiological characteristics.

According to the latest data, a central role in hormonal hypersecretion and cellular proliferation in MBAH play aberrant membrane receptors of adrenal cortex, ectopic adrenocorticotrophic hormone production, defects in adenylate cyclase and Wnt signaling systems, disorders of steroidogenesis. However, the exact molecular mechanisms, responsible for the development of MBAH, are unknown. The identification of pathogenetic mechanisms of development MBAH will allow to develop new methods of timely diagnostics and comprehensive treatment of the disease.

Key words: macronodular bilateral adrenal hyperplasia, aberrant membrane receptors, hypercortisolism.

[✉]endo-yukina@yandex.ru

For citation: Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Beltsevich D.G. et al. Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: the pathogenesis and genetic aspects. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 88–93.

Введение

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) – это редкая причина эндогенного синдрома Иценко–Кушинга – СИК (менее 2%), характеризующаяся двусторонним увеличением надпочечников с образованием 1 или более непигментированных узлов диаметром более 1 см на фоне сниженного или неопределяемого уровня аденокортикотропного гормона (АКТГ) [1–3]. Распространенность двустороннего поражения надпочечников (двусторонней инциденталомы надпочечника) в целом составляет 10–15%. В типичном случае МДГН клинически проявляется манифестным или, чаще, субклиническим СИК (сСИК), однако также описаны случаи конкурентной секреции минералокортикоидов или половых стероидов [2, 4, 5].

Заболевание манифестирует преимущественно в возрасте 50–60 лет, с одинаковой частотой у мужчин и женщин [2, 6]. Также МДГН встречается на 1-м году жизни в рамках синдрома МакКьюна–Олбрайта, который характеризуется классической триадой: фиброзная остеодисплазия, преждевременное половое созревание, нарушение пигментации кожи [6, 7].

МДГН впервые описана в 1964 г. у 40-летней больной с АКТГ-независимым гиперкортицизмом (ГК) и множеством узлов в надпочечниках общей массой 94 г [6]. Данный случай (первичная гиперплазия надпочечников на фоне супрессии АКТГ) выходил за рамки общепринятой классификации, согласно которой МДГН развивается вторично в результате хронической стимуляции АКТГ при болезни Иценко–Кушинга (БИК) или эктопической АКТГ-секреции [1–3].

Для описания МДГН использовалось множество разных терминов: массивная макронодулярная аденокортикальная болезнь, автономная макронодулярная аденальная

гиперплазия, АКТГ-независимая массивная билатеральная аденальная болезнь, макронодулярная аденальная дисплазия и гигантская макронодулярная болезнь [2, 6], АКТГ-независимая макронодулярная гиперплазия надпочечников [2, 3, 6, 8].

Наиболее часто МДГН проявляется сСИК [3, 6], при котором отмечается гиперсекреция кортизола малой интенсивности, не приводящая к развитию ярких признаков заболевания. Однако, несмотря на отсутствие типичных клинических проявлений, у пациентов с сСИК значительно чаще выявляются такие проявления метаболического синдрома, как ожирение, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия, дислипидемия, а также остеопороз [9, 10]. Также следует отметить, что субклинический ГК может переходить в развернутый СИК в 1,5% случаев в течение года и в 25% случаев в течение 5 лет [6, 8].

Ввиду отсутствия выраженных клинических проявлений от момента манифестации заболевания до постановки диагноза зачастую проходит несколько лет, по данным некоторых исследователей – до 7, 8 лет [3, 6, 11]. Главным критерием диагностики сСИК – отсутствие адекватного подавления уровня кортизола плазмы на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона и нормальный уровень свободного кортизола в суточной моче [9]. Также маркерами субклинического ГК являются неопределяемый или сниженный или низконормальный уровень АКТГ плазмы [3].

По данным визуализирующих методов исследования при МДГН определяется значительное двустороннее увеличение надпочечников с многочисленными узлами до 5 см в диаметре (см. рисунок). На компьютерной томограмме (КТ) узлы гипоинтенсивны, в большинстве случаев увеличивают плотность после введения контраста. На магнит-

но-резонансной томограмме надпочечники изоинтенсивны по отношению к селезенке и гипоинтенсивны по отношению к печени на T_1 -взвешенных изображениях и гиперинтенсивны по отношению к печени и селезенке на T_2 -взвешенных изображениях.

Двусторонний характер макронодулярной гиперплазии – это временный признак. Описаны случаи одностороннего узлообразования с развитием контралатеральной гиперплазии спустя некоторое время [2, 3, 11]. Также и размеры узлов, имеющие тенденцию к росту [8], первоначально могут описываться как микронодулярная гиперплазия или простая гиперплазия надпочечников. Кроме того, описаны случаи диффузного увеличения надпочечников без узлообразования [2, 3]. Нормальная томограмма надпочечников также не исключает МДГН у больных АКГТ-независимым эндогенным ГК [3].

При МДГН масса надпочечников увеличивается в несколько раз и может достигать 500 г. В ткани надпочечников определяются ограниченные от окружающей ткани (но не инкапсулированные) узлы до 10 см в диаметре. В типичном случае узлы желтого цвета и состоят из 2 типов клеток: со светлой цитоплазмой (богатые липидами), которые формируют шнуropyдобные структуры, и с плотной цитоплазмой, которые формируют гнездовые или островковые структуры. Межузловая (интранодулярная) ткань при МДГН может быть как патологически изменена (в одних случаях имеет место диффузная гиперплазия, а в других – атрофия), так и иметь нормальное строение [2, 3].

Ранее предполагалось, что МДГН является следствием хронической стимуляции коры надпочечников АКГТ (при длительном течении БИК или эктопической АКГТ-секреции) с последующим развитием ее автономии [3, 6]. Сообщалось о нескольких случаях перехода АКГТ-зависимого ГК в АКГТ-независимый. Однако против данной гипотезы говорят редкое развитие синдрома Нельсона в исходе двусторонней адреналэктомии у больных МДГН, а также высокий уровень продукции кортизола в культуре клеток МДГН в питательной среде, несмотря на отсутствие АКГТ [6].

Согласно данным некоторых исследований, в клетках, составляющих узлы, имеет место уменьшение экспрессии некоторых ферментов стероидогенеза. Так, иммуногистохимические исследования продемонстрировали, что фермент 3β -HSD2 экспрессировался только в больших светлых клетках, тогда как CYP17 (p450C₁₇) – преимущественно в маленьких плотных клетках. Определено, что ферменты CYP11A1, CYP21A2, CYP11B2 присутствуют в обоих типах клеток на сниженном уровне, способствуя несостоятельности синтеза стероидов. Таким образом, можно предположить, что гиперсекреция стероидных гормонов при МДГН обусловлена не усилением их синтеза, а увеличением числа адренокортикальных клеток узлов [1–3]. Действительно, в одном исследовании [5] выявлена достоверная связь между объемом надпочечников и степенью нарушения секреции кортизола. Этим можно объяснить наиболее часто встречающееся субклиническое течение и более позднюю клиническую манифестацию ГК при МДГН в сравнении с другими причинами СИК: для развития манифестного ГК размеры надпочечников должны превышать определенный минимальный порог.

Аберрантные рецепторы

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что стероидогенез при МДГН регулируется гормонами, отличными от АКГТ, вследствие аберрантной экспрессии различных рецепторов в адренокортикальной ткани. Анализ вторичных мессенджеров установил, что аберрантные рецепторы, связанные с G-белком, регулируют стероидогенез, имитируя внутриклеточные процессы, которые в норме запускаются рецептором АКГТ (генерация вторичного мессенджера циклического аденозинмонофос-

МДГН на сканах КТ.



фата – цАМФ и активация протеинкиназы А, фосфорилирующей внутриклеточные белки, участвующие в синтезе кортизола). Данная концепция впервые была предложена Ney и соавт., которые продемонстрировали *in vitro*, что продукция цАМФ и кортикостерона в клетках адренокортикальной карциномы крысы стимулируется такими гормонами, как катехоламины, тиреотропный, фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), простагландин Е₁. Позже данная гипотеза была проверена в исследованиях *in vitro* на человеке. Выявлена аберрантная стимуляция стероидогенеза при МДГН и некоторых аденомах надпочечника, управляемая эктопическими рецепторами к глюкозозависимому инсулиноподобному пептиду (ГИП), вазопрессину (V_2 – V_3 -рецепторы), серотонину (5-НТ₇-рецепторы), ангиотензину II – АТ II (рецепторы ангиотензина 1-го типа), а также β -адренергическими рецепторами. Более того, предположено, что стимуляция может быть следствием повышенной экспрессии или нарушенной активности эктопических рецепторов к вазопрессину (V_1 -рецепторы), ЛГ/хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), серотонину (5-НТ₄-рецепторы) и рецепторов к лептину [2]. Однако последующие молекулярные исследования показали, что большинство эктопических рецепторов в норме экспрессируется на низком уровне в коре надпочечников, однако не вызывает стимуляции секреции кортизола [3].

Наиболее часто в литературе описываются случаи МДГН, при которых адренальная гиперсекреция (ГК, гиперандрогения, гиперальдостеронизм) связана со стимуляцией аберрантных рецепторов к ГИП [2].

ГИП – это гастроинтестинальный гормон (состоящий из 42 аминокислот), который вырабатывается в физиологических концентрациях К-клетками двенадцатиперстной и тонкой кишки после приема пищи. ГИП стимулирует секрецию инсулина, и в норме рецепторы к ГИП экспрессируются в β -клетках поджелудочной железы и в гипованном мозге. В надпочечниках рецепторы к ГИП могут экспрессироваться на очень низком уровне. Предполагается, что они являются неактивными, так как изменений секреции кортизола в нормальном надпочечнике, инкубированном в ГИП, не отмечается [3].

Первый случай зависимой от еды продукции кортизола был описан в 1987 г. у 41-летнего пациента с СИК при односторонней аденоме. В крови больного определялся низкий уровень кортизола утром и натощак, который после приема пищи увеличивался. В ходе последующих наблюдений было выявлено, что секреция кортизола стимулируется пероральным введением глюкозы, богатой липидами или белками пищи, но не внутривенным введением глюкозы. Изначально в развитии такого ГК предполагалось участие ГИП или глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), так как только эти гастроинтестинальные гормоны отвечают на пероральный прием глюкозы, липидов и в меньшей степени белков. Позже исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали,

что повышение кортизола следует за постпрандиальным физиологическим увеличением плазменного уровня ГИП, тогда как ГПП-1 не вызывал ответа кортизола. Наличие ГИП-рецепторов было в дальнейшем подтверждено при скинтиграфии надпочечника с ^{125}I -ГИП [2].

Также был изучен механизм развития ГК при ГИП-зависимом СИК. Постпрандиальное супрафизиологическое увеличение кортизола плазмы по принципу обратной отрицательной связи ингибирует синтез кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и АКТГ. В свою очередь, супрессия АКТГ обуславливает низкий уровень кортизола утром и натошак. Однако необходимо учитывать, что в связи с «периодическим» характером стимуляции кортизола уровень АКТГ утром может достигать низконормальных значений и даже отвечать на стимуляцию КРГ [3, 11, 12].

Аргинин-вазопрессин – это второй наиболее изученный aberrантный стимулятор рецепторов при МДГН. Основное действие аргинин-вазопрессина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось заключается в стимуляции секреции АКТГ гипофизом с последующим ответом кортизола. При этом у больных с АКТГ-независимым ГК, в отличие от пациентов с БИК, обычно не отмечается увеличения уровня кортизола плазмы в ответ на введение аргинин-вазопрессина. При МДГН у некоторых пациентов отмечалось увеличение кортизола плазмы после введения аргинин-вазопрессина, лизин-вазопрессина или пролекарства терлипессина на фоне супрессии АКТГ. Кроме того, описаны случаи повышения уровня кортизола у некоторых пациентов с МДГН в вертикальном положении, а также при воздействии других стимуляторов секреции эндогенного вазопрессина: введении физиологического раствора или инсулининдуцированной гипогликемии.

В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована прямая стимуляция адренокортикальных клеток аргинином-вазопрессином при его воздействии на V_1 -рецептор, связанный с фосфолипазой C. Данный рецептор экспрессируется в клетках коры надпочечников в норме, однако при МДГН происходит гиперэкспрессия и/или более эффективное «сопряжение» V_1 -рецептора и внутриклеточных путей стероидогенеза, что приводит к избыточной секреции кортизола. Также сообщалось об эктопической экспрессии V_2 - и V_3 -рецепторов к вазопрессину при МДГН. Таким образом, аргинин-вазопрессинзависимый СИК может быть обусловлен как aberrантным ответом на зytoпические V_1 -рецепторы, так и, возможно, эктопической экспрессией V_2 - или V_3 -рецепторов [2, 3].

Впервые aberrантная экспрессия β -адренорецепторов в надпочечниках обнаружена у пациента с МДГН на фоне СИК, у которого секреция кортизола и альдостерона увеличивалась в ответ на изменение уровня эндогенных катехоламинов (в вертикальном положении, при инсулининдуцированной гипогликемии, физических нагрузках). При этом инфузия β -агониста изопротеренола стимулировала у пациента как секрецию кортизола, так и секрецию альдостерона, а при инфузии пропранолола (антагониста β -адренорецепторов) концентрация кортизола плазмы снижалась [13].

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что в нормальной коре надпочечников экспрессируются β_2 -адренорецепторы, посредством которых катехоламины оказывают модуляторный эффект на секрецию альдостерона, но не кортизола. Однако у больных МДГН ткань коры надпочечников содержит высокоаффинные связывающие участки с β_1 - и β_2 -адренорецепторами, которые стимулируют стероидогенез [2, 3].

Недавние исследования *in vivo* и *in vitro* также обнаружили наличие aberrантных α -адренорецепторов, связанных с G-белками, при МДГН: введение агониста α_2 -адренорецепторов клонидина стимулировало синтез кортизола [3, 13].

В норме экспрессия рецепторов к ЛГ/ХГЧ может определяться в надпочечниках плода (ХГЧ стимулирует продук-

цию дегидроэпиандростерон-сульфата) и на низком уровне в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников у взрослых, однако стимуляторных эффектов ЛГ/ХГЧ на секрецию кортизола нормальными надпочечниками не выявлено. Впервые aberrантная функция рецептора ЛГ/ХГЧ надпочечников была выявлена у 63-летней больной с транзиторным СИК во время беременностей и персистирующим СИК на фоне МДГН в постменопаузу. При введении гонадотропин-рилизинг-гормона и ХГЧ уровень кортизола увеличивался, тогда как введение ФСГ осталось без эффекта.

Важно отметить, что, в отличие от ГИП-зависимого СИК, для развития клинически значимой адренальной гиперсекреции при ЛГ/ХГЧ-зависимом СИК необходимо стойкое повышение уровня этих гормонов. Так как симптомы ГК появляются только при беременности/менопаузе, предполагается, что нормальная пульсаторная секреция гонадотропинов не может активировать надпочечниковый стероидогенез. При этом необходимо помнить, что ГК во время беременности обусловлен и другими факторами (отличными от ЛГ) [3].

Существует несколько гипотез, объясняющих aberrантную экспрессию рецепторов к ЛГ/ХГЧ в коре надпочечников. Предполагается, что наличие aberrантных рецепторов обусловлено общим эмбриональным происхождением коры надпочечников и соматической части гонад из одних и тех же стволовых клеток. При этом полипотентные стволовые клетки сохраняются в надпочечнике и дифференцируются в «гонадоподобные» клетки, экспрессирующие рецепторы к ЛГ/ХГЧ и способствующие развитию гиперплазии. К этой теории можно отнести случаи гиперпродукции андрогенов и эстрогенов, а также aberrантной экспрессии рецепторов к ГИП и 5-НТ $_7$ при МДГН, которые в норме экспрессируются в гонадах [13, 14].

Согласно гипотезе последовательных генетических мутаций на ранних этапах эмбриогенеза происходит мутация, которая обуславливает aberrантную экспрессию рецептора к ЛГ/ХГЧ в коре надпочечников. При стимуляции этого рецептора на протяжении беременности (активация ХГЧ) происходит развитие диффузной адренальной поликлональной гиперплазии и транзиторного СИК. При уменьшении уровня ЛГ и ХГЧ после прерывания беременности данные явления подвергаются обратному развитию. В постменопаузу стойкое повышение уровня ЛГ вызывает развитие диффузной гиперплазии и персистирующего СИК. При этом на протяжении жизни в небольшом числе клеток надпочечников также происходят вторичные и третичные соматические мутации; моноклональная пролиферация этих клеток приводит к появлению узлов, aberrантно экспрессирующих рецепторы к ЛГ/ХГЧ [9].

В норме серотонин синтезируется в надпочечниках периваскулярными тучными клетками, которые локализируются преимущественно в субкапсулярных участках коры. Воздействуя на 5-НТ $_4$ -рецепторы (расположенные преимущественно в клубочковой зоне и гораздо в меньшей степени – в пучковой), серотонин эффективно стимулирует секрецию альдостерона *in vitro*, но при этом лишь незначительно влияет на секрецию кортизола [13]. *In vivo* при введении здоровым добровольцам агонистов 5-НТ $_4$ -рецепторов, например цизаприда, происходит значительное повышение уровня альдостерона без существенного изменения уровня кортизола плазмы [13].

Определено, что при МДГН серотонин продуцируется не только в тучных, но и в стероидпродуцирующих клетках. При МДГН введение агонистов 5-НТ $_4$ -рецепторов цизаприда или метоклопрамида *in vivo* и *in vitro* вызывает увеличение секреции кортизола, что предполагает повышенную чувствительность клеток МДГН к серотонину и агонистам его рецепторов. При этом введение антагонистов 5-НТ $_4$ -рецепторов уменьшает секрецию кортизола лишь в части случаев. Эти данные позволили предполо-

жить, что серотонин регулирует секрецию кортизола также через эктопические 5-HT₇-рецепторы [13].

При экспрессии aberrантных рецепторов к АТ II секреция кортизола увеличивается после перехода пациентов в вертикальное положение. При этом пероральный прием кандесартана, антагониста рецептора ангиотензина 1-го типа, приводит к нормализации секреции кортизола. Наличие aberrантных рецепторов к АТ II было также продемонстрировано в исследованиях *in vitro*, однако точный механизм развития ГК при экспрессии рецепторов к АТ II неизвестен [2, 3].

Некоторые исследования *in vitro* предполагают экспрессию других aberrантных рецепторов: к глюкагону, тиреотропному гормону, пролактину, ФСГ, соматотропному гормону, интерлейкину-1 (ИЛ-1) [3, 6]. Так, имеются данные о стимуляции аденилатциклазы глюкагоном и тиреотропным гормоном при аденокортикальных аденомах *in vitro*. Однако о стимуляции синтеза кортизола после введения глюкагона или тиреотропин-рилизинг-гормона *in vivo* еще не сообщалось [12].

Кроме того, в исследованиях *in vitro* подтверждено наличие рецепторов к пролактину в аденомной опухоли и продемонстрирована аденокортикальная стимуляция после введения пролактина. При этом необходимо отметить, что рецептор к пролактину не принадлежит к семейству семиспиральных рецепторов, сопряженных с G-белком, которые могут имитировать рецепторы к АКТГ и активировать аденилатциклазу [12].

Willenberg и соавт. при исследовании аденомы надпочечника у 62-летней больной с сСИК выявили инфильтрацию CD45+ и CD68+ клетками, которые являются источниками ИЛ-1. При инкубации аденокортикальных клеток, выделенных из аденомы, с ИЛ-1β было отмечено 2,6-кратное увеличение секреции кортизола, тогда как в нормальных аденокортикальных клетках отмечалось увеличение лишь в 1,5 раза. Учитывая тот факт, что инфильтрация мононуклеарными клетками отмечается в 15% всех надпочечниковых образований, наиболее актуально изучение экспрессии рецепторов к цитокинам при МДГН [12].

В литературе описаны случаи развития ГК во время беременности, когда, в отличие от транзиторного ЛГ-зависимого СИК, заболевание персистировало и на фоне приема контрацептивов. Исследования *in vitro* продемонстрировали ответ кортизола в присутствии эстрадиола [3].

Hashimoto и соавт. сообщили о стимуляции секреции кортизола при инсулининдуцированной гипогликемии на фоне неопределяемых уровней АКТГ. При этом *in vitro* секрецию кортизола аденокортикальными клетками стимулировал только АКТГ; катехоламины, АТ II, вазопрессин и инсулин не вызывали ответ кортизола [12].

Следует отметить, что при МДГН нередко встречается одновременная экспрессия различных aberrантных рецепторов у одного и того же пациента [2, 9]. Так, например, описана коэкспрессия aberrантных V₁- и β-адренорецепторов, V₁- и 5-HT₄-рецепторов, а также ЛГ/ХГЧ- и 5-HT₄-рецепторов при спорадических и семейных случаях МДГН [3]. Более того, гормоны, активирующие aberrантные рецепторы, могут синтезироваться в самом надпочечнике и действовать паракринно/аутокринно [3].

Паракринная регуляция секреции кортизола

На секреторную активность стероидпродуцирующих клеток при МДГН могут оказывать влияние биоактивные субстанции, которые вырабатываются в окружающих тканях. Так, при гистологическом исследовании было выявлено, что ткани МДГН содержат скопления адипоцитов, образующие липоматозные островки. Показано, что лептин, вырабатываемый адипоцитами, паракринно стимулирует секрецию кортизола клетками надпочечников. При этом в нормальной коре надпочечников лептин, продуцируемый периадреналь-

ной жировой тканью, дозозависимо ингибирует АКТГ-индуцированную секрецию кортизола путем уменьшения экспрессии CYP17 в аденокортикальных клетках. Предполагается, что парадоксальное усиление секреции кортизола в ответ на лептин при МДГН связано с усилением сопряжения рецепторов лептина с сигнальными путями [13].

Некоторыми учеными выдвинута гипотеза, согласно которой на стероидогенез в клетках коры надпочечников могут паракринно влиять катехоламины, секретируемые в мозговом веществе надпочечников. Иммуногистохимические исследования подтверждают присутствие в надпочечниках хромаффинных клеток вблизи стероидпродуцирующих [13].

Наконец, необходимо учитывать богатую васкуляризацию коры надпочечников и возможное паракринное влияние на синтез кортикостероидов веществ, синтезируемых клетками сосудов. Так, эндотелин-1 стимулирует продукцию кортизола и альдостерона нормальными аденокортикальными клетками. Четких данных о роли эндотелина-1 в развитии МДГН в настоящее время нет, однако в литературе описан семейный случай МДГН с идентифицированной мутацией гена EDNRA, кодирующего рецептор к эндотелину типа А [13].

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что синтез кортизола при МДГН может регулироваться АКТГ по аутокринному/паракринному механизму при секреции тропного гормона корой надпочечников. В пользу этой гипотезы свидетельствует обнаружение матричной РНК предшественника АКТГ – проопиомеланокортина, а также экспрессии прогормон-конвертазы 1-го типа, что предполагает синтез биоактивного АКТГ в клетках надпочечников. Результаты иммуногистохимических исследований подтверждают данное предположение: в коре надпочечников при МДГН определялась фокальная иммунореактивность к АКТГ [14].

Надпочечниковая продукция АКТГ может быть обусловлена наличием «гонадоподобных» клеток в коре надпочечников. Эта гипотеза согласуется с данными одного из исследований, которое обнаружило в клетках Лейдига и гранулезы способность экспрессировать проопиомеланокортин и синтезировать АКТГ [13].

Предполагается, что локальная продукция АКТГ приводит к гиперэкспрессии мембранных рецепторов и их лигандов в надпочечниках. Так, в исследованиях на животных моделях было показано, что хронический стресс, который стимулирует высвобождение АКТГ кортикотрофами гипофиза, индуцирует значительное усиление экспрессии эктопических (в надпочечниках крыс) 5-HT₇-рецепторов и патологический синтез серотонина в кластерах аденокортикальных клеток [13].

Эктопический АКТГ воздействует на MC₂-рецепторы, приводя к усилению экспрессии ферментов стероидогенеза и гиперплазии коры надпочечников [1, 7, 14]. При изучении секреции АКТГ клетками надпочечников обнаружено, что классические регуляторы продукции АКТГ гипофизом – КРГ, дексаметазон или антагонист глюкокортикоидных рецепторов мифепристон – не влияют на секрецию АКТГ клетками МДГН. Таким образом, обратная отрицательная связь между кортизолом и АКТГ, синтезируемым в клетках МДГН, отсутствует [14].

Паракринное действие АКТГ подтверждается при исследовании эксплантатов гиперплазированных надпочечников. Кондиционированная среда, полученная после их инкубации, стимулировала продукцию кортикостерона в культуре аденокортикальных клеток крыс. Этот эффект подавлялся антагонистами MC₂-рецепторов. Учитывая перечисленные данные, можно предположить, что селективная блокада MC₂-рецептора при помощи блокирующих антител или антагонистов может обеспечить альтернативное лечение ГК при МДГН [14, 15].

Синтез АКТГ надпочечниками при МДГН продемонстрирован в исследованиях *in vivo*. При селективном заборе

крови из надпочечниковых вен определялся более высокий уровень АКТГ в сравнении с периферическими венами [14]. При этом следует отметить, что, несмотря на секрецию АКТГ надпочечниками при МДГН, его уровень в крови остается низким. Это связано с тем, что продукция АКТГ клетками макронодулярной гиперплазии происходит на минимальном уровне, которого, однако, достаточно для стимуляции MC₂-рецепторов [7]. Кроме того, клетки МДГН продуцируют достаточное количество кортизола, который по механизму обратной отрицательной связи подавляет выработку АКТГ гипофизом [2].

Таким образом, секреция кортизола при МДГН стимулируется как рецепторами, сопряженными с G-белками, так и аутокринным/паракринным АКТГ, который усиливает эффект аберрантных рецепторов. В связи с этим термин «АКТГ-независимая МДГН» является несостоятельным. Более точным представляется термин «первичная МДГН» [14]. При этом определение низкой или неопределяемой концентрации АКТГ плазмы в данной ситуации остается ключевым диагностическим тестом, так как позволяет провести дифференциальную диагностику гипофизарной и надпочечниковой причины ГК [16].

Генетические аспекты

В пользу наследственного характера МДГН свидетельствует выявление семейных случаев заболевания с ауто-сомно-доминантным типом наследования при скрининге членов семьи первой степени родства. Также известно, что МДГН может сочетаться с некоторыми синдромами с идентифицированным генетическим дефектом – множественной эндокринной неоплазией 1-го типа (ген MEN1), семейным аденоматозным полипозом (APC), синдромом МакКьюна–Олбрайта (GNAS), наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком (FH) [7]. Кроме того, в патогенезе МДГН могут играть роль и соматические активирующие мутации G-белков (ген GNAS). Так, известно, что при синдроме МакКьюна–Олбрайта в надпочечниках имеют место активирующие мутации Gsa-субъединиц, приводя к стойкой активации цАМФ-сигнального пути [6]. В то же самое время были описаны мутации в Gsa-субъединицах при МДГН на фоне СИК при отсутствии классических симптомов МакКьюна–Олбрайта. Выдвинуто предположение, что развитие МДГН в данных случаях является результатом поздней соматической мутации и не связано с синдромом МакКьюна–Олбрайта [6, 7].

В последнее время проводится большое количество исследований по изучению генетических аспектов развития МДГН. Так, при исследовании гена ARMC5, который локализован на хромосоме 16p11.2, были обнаружены герминальные мутации как при спорадической форме (приблизительно у 50% больных), так и при генетически детерминированной МДГН. Функция данного гена неизвестна, однако предполагается, что ARMC5 может быть геном супрессии опухолей. Так, исследования *in vitro* показали, что трансфекция гена ARMC5 в клетки аденокортикального рака линии H295R индуцирует их апоптоз [5].

Согласно гипотезе последовательных генетических мутаций наряду с мутациями (например, гена ARMC5) на ранних этапах эмбриогенеза, обуславливающих развитие диффузной поликлональной гиперплазии, происходят также и вторичные соматические мутации, которые обуславливают моноклональную пролиферацию клеток и формирование макроузлов [5]. Так, Bourdlaui и соавт. при анализе более чем 10 тыс. связанных с онкогенезом генов в 8 образцах МДГН выявили активацию 82 генов (преимущественно регулирующих транскрипцию, межклеточное взаимодействие и адгезию), а также подавление 31 гена, включая гены, ответственные за стероидогенез [6]. Более того, исследование узлов разного размера при МДГН у одних и тех же пациентов показало, что наряду с общими му-

тациями в относительно маленьких узлах дополнительно отмечается дисрегуляция метаболических генов, тогда как в относительно больших – дисрегуляция опухолевых генов, таких как BCL2, TP53, E2F1, EGF, c-KIT, MYB, PRKACA и CTNNB. Авторы делают заключение, что с течением времени происходит накопление генетических нарушений, способствуя прогрессированию заболевания [17].

При этом следует отметить, что чувствительность к аберрантной стимуляции обусловлена именно мутациями, происходящими на ранних этапах эмбриогенеза, тогда как соматические мутации в единичных клетках коры надпочечников не отвечают на стимуляцию аберрантных рецепторов [3].

Важную роль в патогенезе адrenalной гиперплазии и гиперсекреции при МДГН отдают мутациям в различных генах сигнального каскада аденилатциклазной системы [18]. Так, существует гипотеза о развитии МДГН вследствие повышения чувствительности рецепторов к АКТГ (MC2-рецепторов) в надпочечнике. Swords и соавт. сообщали о пациенте с МДГН, у которого мутация гена MC2-рецептора в С-конце приводила к нарушению десенситизации и интернализации рецептора и, следовательно, к его стойкой активации [6]. Однако у других пациентов с МДГН мутаций в гене MC2-рецептора не обнаружено [3]. Более того, при исследовании экспрессии MC2-рецепторов в надпочечниках с аберрантными рецепторами были получены противоречивые результаты: увеличение или уменьшение экспрессии, а также отсутствие изменений [3].

При МДГН обнаружены вариации в гене PDE1A, который кодирует фосфодиэстеразу 11, ключевого фермента аденилатциклазной системы, ответственного за регуляцию уровня циклических нуклеотидов [2]. Предполагается, что вариации данного гена могут быть причиной развития МДГН.

Нарушения в аденилатциклазной системе подтверждаются данными молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция в реальном времени) и иммуногистохимических исследований, обнаруживших повышенную активность гена PRKAR2B субъединицы протеинкиназы А.

Кроме того, в развитии МДГН может играть роль и усиление экспрессии генов Wnt-сигнального пути (WISP2, GSK3B, CTNNB1, CTNNAL1, DVL2, CSNK1E, AXIN1, в том числе и APC) [17, 18].

Молекулярные механизмы, приводящие к эктопической экспрессии связанных с G-белком мембранных рецепторов, до конца не изучены, однако существуют некоторые гипотезы. Предполагается, что экспрессия аберрантных рецепторов может быть связана с мутациями в цис- или транс-регуляторных элементах. Так, возможные мутации в цис-регуляторных элементах включают:

- 1) перестановку генов, что может объединить специфический ген связанного с G-белком рецептора, который не экспрессируется в надпочечнике, со специфическим аденокортикальным промотором, приводя к эктопической экспрессии рецептора в коре надпочечников;
- 2) точечные мутации в гене рецептора – могут усиливать транскрипцию рецептора, который в норме экспрессируется в надпочечнике на низком уровне и не сопряжен со стероидогенезом;
- 3) точечные мутации в промоторе гена связанного с G-белком рецептора, который в норме не экспрессируется в надпочечнике, могут также приводить к его эктопической экспрессии.

Возможные мутации в транс-регуляторных элементах включают:

- 1) мутации потери функции репрессора или корепрессора, который предотвращает экспрессию связанного с G-белком рецептора в надпочечнике;
- 2) мутации приобретения функции специфического аденокортикального активатора, что приводит к гиперэкспрессии связанного с G-белком рецептора [12].

При этом следует отметить, что к экспрессии aberrантных рецепторов и развитию МДГН приводят именно те мутации, которые происходят на ранних этапах эмбрионального развития. В случае, если соматические мутации происходят в отдельных клетках на постзиготических этапах развития, возможно развитие моноклональной односторонней кортизол-секретирующей аденомы, ассоциированной с субклиническим ГК. Однако в сравнении с билатеральным поражением при одностороннем поражении ответ на стимуляцию aberrантных рецепторов встречается гораздо реже [3, 12].

Высказываются предположения, что в некоторых случаях экспрессия aberrантных рецепторов не связана с мутациями в цис- или транс-регуляторных элементах [13]. Так, в ходе генетических исследований в участке промотора и кодирующих участках рецептора к ГИП мутаций не обнаружено. Не было обнаружено и специфических изменений в локальных транскрипторных факторах у больных с ГИП-зависимым СИК. Таким образом, механизмы, вовлеченные в aberrантную экспрессию этого рецептора, остаются неясными [2, 3]. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения молекулярных механизмов развития МДГН.

Таким образом, МДГН является генетически детерминированным состоянием. Однако долгое время оставалось неясным, что же является первичным звеном в патогенезе МДГН: экспрессия aberrантных рецепторов или клеточная пролиферация и дедифференцировка. В настоящий момент существует несколько убедительных доказательств в пользу первой гипотезы: обратное развитие гиперплазии после беременности при ЛГ/ХГЧ-зависимом СИК, экспрессия одних и тех же aberrантных рецепторов у всех пораженных членов семьи при семейных формах МДГН. Кроме того, при имплантации под капсулу иммунодефицитной мыши адренокортикальных клеток коровы с трансфицированными ГИП- или ЛГ/ХГЧ-рецепторами у последних развивалась гиперплазия надпочечников и ГК, что также поддерживает иницилирующую роль эктопических рецепторов в патофизиологии МДГН [2]. Наконец, опыты *in vitro* продемонстрировали, что ГИП увеличивает продукцию цАМФ и синтез ДНК в ГИП-зависимой кортизолсекретирующей ткани. Таким образом, ГИП может нарушать не только стероидогенез, но и в клеточную пролиферацию при МДГН. Учитывая все сказанное, можно сделать вывод, что наличие aberrантных рецепторов приводит к трофической стимуляции адренокортикальных клеток, которые получают селективное преимущество по сравнению с другими клетками коры надпочечников и становятся субстратом макронодулярной гиперплазии [3, 12].

Спорадическая и семейная формы МДГН имеют ряд особенностей. Так, при спорадической форме МДГН клинические проявления ГК чаще умеренно выражены и проявляются на 5-й декаде жизни, тогда как при семейных формах синдром Кушинга манифестирует в любом возрасте (30–70 лет) и кушингоидные черты могут быть выражены в разной степени. Также отмечено, что фенотипическая экспрессия заболевания более выражена у женщин, чем у мужчин, что подтверждается данными гормонального исследования и визуализирующих методов исследования. Кроме того, при гистологических исследованиях межуточной ткани надпочечников при семейной форме сообщалось только о гиперплазии, тогда как при спорадической форме встречается как атрофия, так и гиперплазия [5].

Принимая во внимание наследственный характер МДГН, представляется целесообразным систематический скрининг [2, 6] членов семьи пациентов с МДГН начиная с 25–30 лет. Предлагается проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. В случае, если не происходит подавления кортизола менее 50 нмоль/л, необходимо проведение КТ-сканирования. При обнаружении патологии по данным КТ следует провести обследование на предмет наличия aberrантных рецепторов. Существует предположение, что фармакологическая блокада aberrантных рецепторов на ранних стадиях заболевания у членов семьи может предотвратить прогрессирование у них МДГН [2, 3].

Заключение

МДГН – это в большинстве случаев генетически детерминированное заболевание, которое проявляется симптомами гиперкортицизма. Центральную роль в гормональной гиперсекреции и клеточной пролиферации при МДГН играют aberrантно экспрессируемые мембранные рецепторы в коре надпочечников, эктопическая продукция АКГТ, дефекты в аденилатциклазной и Wnt-сигнальных системах, нарушения стероидогенеза. Однако точные молекулярные механизмы, ответственные за развитие МДГН, неизвестны. Таким образом, актуально проведение исследований по изучению рецепторных нарушений, а также генетических и иммуногистохимических маркеров МДГН.

Протоколы диагностики и лечения будут обсуждаться в следующей публикации¹.

Литература/References

1. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet (England, London) 2015; 386 (9996): 913–27.
2. Lacroix A, Costa MHS. Cushing's Syndrome Secondary to ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia. Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51 (8): 1226–37.
3. Cavagnini F, Giraldi FP. Adrenal Causes of Cushing's Syndrome. In: Jameson JL, De Groot LG, editors. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7th Edition. 2015; p. 1775–809.
4. Hayakawa E, Yoshimoto T, Hiraishi K, et al. A rare case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with aldosterone-producing adenoma. Intern Med 2011; 50 (3): 227–32.
5. Elbelt U, Trovato A, Kloth M. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100 (1): E119–28.
6. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. Horm Res 2005; 64 (3): 119–31.
7. Frago MCBV, Alencar GA, Lerario AM. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. J Endocrinol 2015; 224 (1): R31–43.
8. Ohashi A, Yamada Y, Sakaguchi K et al. A Natural History of Adrenocorticotropin-Independent Bilateral Adrenal Macronodular Hyperplasia (AIMAH) from Preclinical to Clinically Overt Cushing's Syndrome. Endocrine J 2001; 48: 677–83.
9. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23 (2): 245–59.
10. Anagnostis P, Karras SN, Athyros VG et al. Subclinical Cushing's syndrome and cardiovascular disease. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2 (5): 361.
11. Albiger NM, Occhi G, Marinello B et al. Food-dependent Cushing's syndrome: from molecular characterization to therapeutic results. Eur J Endocrinol 2007; 157 (6): 771–8.
12. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Endocr Rev 2001; 22: 75–110.
13. Lefebvre H, Duparc C, Provoost G. Cell-to-cell communication in bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing hypercortisolism. Front Endocrinol (Lausanne) 2015; 6: 34.
14. Bernichtein S, Alevizaki M, Huhtaniemi I. Is the adrenal cortex a target for gonadotropins? Trends Endocrinol Metab 2008; 19 (7): 231–8.
15. Louiset E, Lefebvre H. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. N Engl J Med 2014; 370 (11): 1071–2.
16. Newfield RS. ACTH receptor blockade: a novel approach to treat congenital adrenal hyperplasia, or Cushing's disease. Med Hypotheses 2010; 74 (4): 705–6.
17. Lefebvre H, Duparc C, Chartrel N. Intraadrenal adrenocorticotropin production in a case of bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88 (7): 3035–42.
18. Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. Mol Cell Endocrinol 2014; 386 (1–2): 67–84.
19. Stratakis CA, Horvath A. How the new tools to analyze the human genome are opening new perspectives: the use of gene expression in investigations of the adrenal cortex. Ann Endocrinol (Paris) 2008; 69 (2): 123–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, врач первой категории, ст. науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ. E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Нурлиева Нурана Фейзуллаевна – клин. ординатор ФГБУ ЭНЦ

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. отд-ния хирургии ФГБУ ЭНЦ

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, врач высшей категории, глав. науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ

¹Продолжение темы – в №5 журнала «Consilium Medicum».

